

ÜBER SEDATIVE, HYPNOTISCHE UND TOXISCHE WIRKUNGEN
CYCLISCH SUBSTITUIERTER ESSIGSÄUREABKÖMMLINGE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main



vorgelegt von
Eduard Feldhofen
aus
Lampertheim/Hessen

Frankfurt am Main

1962

Gedruckt mit Genehmigung
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

D e k a n : Prof. Dr. phil. nat. Karl Egle
1. Gutachter : Prof. Dr. med. Walther Laubender
2. Gutachter : Prof. Dr. phil. Carl Rohmann



Tage der mündlichen Prüfung : 23./24. Juli 1962
Tag der Promotion : 30. Juli 1962

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite:</u>
I. <u>Einleitung</u>	7
II. <u>Pharmakologische Wirksamkeit</u>	14
1. <u>Sedative Wirkung</u>	14
a) Methodik	14
b) Versuchsergebnisse	21
2. <u>Hypnotische Wirkung</u>	48
a) Methodik	48
b) Versuchsergebnisse	53
3. <u>Toxizität</u>	73
a) Methodik	73
b) Versuchsergebnisse	76
III. <u>Beziehung der physikalisch-chemischen Eigenschaften zur pharmakologischen Wirksamkeit</u>	82
1. Wasserlöslichkeit	82
2. Oberflächenaktivität	85
3. Succinodehydrasehemmung	87
IV. <u>Diskussion</u>	89
V. <u>Zusammenfassung</u>	97
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	101

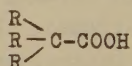
I. Einleitung

Bekanntlich haben im Jahre 1903 FISCHER und v. MERING (1) den Diäthylmalonylharnstoff, auch Diäthylbarbitursäure genannt, unter dem Namen "Veronal" als Schlafmittel in die Therapie eingeführt. Gleichzeitig damit untersuchten die genannten Autoren aber auch die Wirkung einer größeren Zahl von nicht ringförmig gebauten, amidartigen Verbindungen, darunter die von Dipropylacetylharnstoff, Diäthylacetylharnstoff, Trimethylacetamid und Diäthylacetamid und fanden, daß zwar die Ureide eine mehr oder minder gute hypnotische Wirkung besaßen, die Acetamide aber eine solche vermissen ließen. Doch schon ein Jahr später zeigte FUCHS (2), daß dem Diäthylacetamid, wenn auch erst in vergleichsweise höheren Dosen, eine hypnotische Wirkung zukommt, und daß diese durch Substitution des restlichen Wasserstoffatoms in der CH_3 -Gruppe der Essigsäure durch Brom noch verstärkt werden kann (2). Das Bromdiäthylacetamid kam dann unter dem Namen "Neuronal" (3) als Hypnotikum und Sedativum in den Handel.

Von diesen Arbeiten ausgehend wurden in der Folgezeit zahlreiche Schlafmittel in der Reihe der substituierten Ureide und Essigsäureamide synthetisiert, von denen einige den Weg in den Arzneischatz fanden. Die bekanntesten unter diesen sind: Das Bromural (α -Bromisovalerianylharnstoff (4), das Adalin (α -Bromdiäthylacetylharnstoff) (5), das Sedormid (Allylisopropylacetylharnstoff) (6, 7), das Novonal (Diäthylallylacetamid) (8, 9) und das Neodorm (Äthylisopropyl- α -bromacetamid) (10). In neuester Zeit findet der 2-Äthylcrotonylharnstoff unter dem Namen "Nostyn" in der Gruppe der Tranquillizer Anwendung (11). Die Zahl der in dieser Körperklasse synthetisierten Stoffe, die keinen oder nur gelegentlichen Eingang in die Praxis gefunden haben und die vielfach von anderen Autoren (13 - 27) hergestellt oder auf ihre sedative, hypnotische und narkotische Wir-

kung pharmakologisch geprüft wurden, übertrifft weit die der erstgenannten Substanzen. Es handelt sich bei den letztgenannten teils um zweifach, teils um dreifach alkyl-, aryl-, aralkyl- oder noch anderweitig substituierte Acetamide und Ureide.

Unter diesen besitzt die Gruppe der trisubstituierten Essigsäureureide, für deren Synthese BOCKMÜHL und EHRHART (28) ein besonders wirtschaftliches Verfahren ausgearbeitet haben, im Hinblick auf die vorliegende Arbeit eine besondere Bedeutung. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß ganz allgemein die Derivate der trisubstituierten Essigsäure wesentlich stärkere sedative und hypnotische Wirkungen aufweisen als die Derivate der disubstituierten Verbindung. Dabei brauchten nicht einfach Essigsäurederivate vorzuliegen, bei denen drei voneinander unabhängige, aliphatische Kohlenwasserstoffreste in die Essigsäure substituiert sind, sondern in der trisubstituierten Essigsäure



kann R auch ein Cycloalkyl bedeuten oder es können zwei R zusammen mit dem α -Kohlenstoffatom Glieder eines hydrierten Ringes darstellen.

Fußend auf diesen Erkenntnissen und eigenen Erfahrungen mit Alkaminestern entsprechender Säuren haben ROHMANN und DAHMER (29) Derivate von mehrfach substituierten Essigsäuren, deren α -C-Atom in ein hydroaromatisches Ringsystem mit einbezogen ist, synthetisiert (Tabelle 1 und Abbildung 1), wobei die Carboxylgruppe einerseits amidisch bzw. ureidisch verschlossen andererseits in Esterbindung mit einem Aminoalkohol gebracht wurde. Die beiden hierzu benutzten hydroaromatischen Säuren, nämlich auf der einen Seite die cis-, bzw. trans-Hexahydrocuminsäure und auf der anderen Seite die Apocamphancarbonsäure, können ja als zweifach bzw. dreifach substituierte Essigsäuren, deren α -Kohlenstoffatom in einen hydroaromatischen Ring eingebaut ist, angesehen werden. Von der Gruppe des Amids und der Ureide konnte man hypnotische, sedative und vielleicht

Die DAHMERSchen Körper

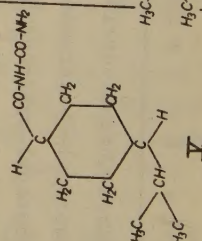
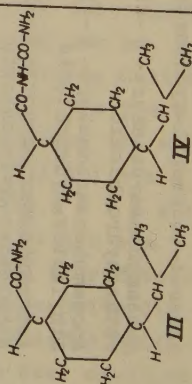
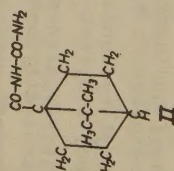
Kennz.	Chemische Bezeichnung	Summenformel	Mol.Gew.	Verb.Nr. b. DAHMER
II	Apocamphancarbonsäureureid	$C_{11}H_{18}O_2N_2$	210,28	3
III	cis-4-Isopropyl-cyclohexancarbonsäureamid	$C_{10}H_{19}ON$	169,27	2
IV	cis-4-Isopropyl-cyclohexancarbonsäureureid	$C_{11}H_{20}O_2N_2$	212,30	4
V	trans-4-Isopropyl-cyclohexancarbonsäureureid	$C_{11}H_{20}O_2N_2$	212,30	5
VI	Apocamphancarbonsäure- β -diäthylaminoäthylester-hydrochlorid	$C_{16}H_{30}O_2NCl$	303,89	6
VII	Apocamphancarbonsäure- β -(N-piperidino)-äthylester-hydrochlorid	$C_{17}H_{30}O_2NCl$	315,90	9
VIII	Apocamphancarbonsäure- β -(N-pyrrolidino)-äthylester-hydrochlorid	$C_{16}H_{28}O_2NCl$	301,87	11
IX	cis-4-Isopropyl-cyclohexancarbonsäure- β -diäthylaminoäthylester-hydrochlorid	$C_{16}H_{32}O_2NCl$	305,90	7
X	cis-4-Isopropyl-cyclohexancarbonsäure- β -(N-piperidino)-äthylester-hydrochlorid	$C_{17}H_{32}O_2NCl$	317,91	10
XI	cis-4-Isopropyl-cyclohexancarbonsäure- β -(N-pyrrolidino)-äthylester-hydrochlorid	$C_{16}H_{30}O_2NCl$	303,89	12
XII	trans-4-Isopropyl-cyclohexancarbonsäure- β -diäthylaminoäthylester-hydrochlorid	$C_{16}H_{32}O_2NCl$	305,90	8

Die 4-Isopropyl-cyclohexancarbonsäure wurde in der vorliegenden Arbeit durchweg mit ihrem Trivialnamen "Hexahydrocuminsäure" bezeichnet.

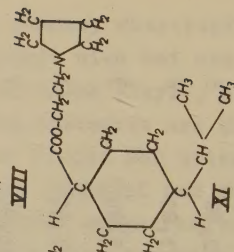
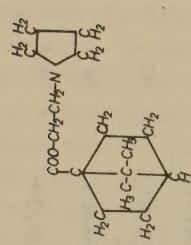
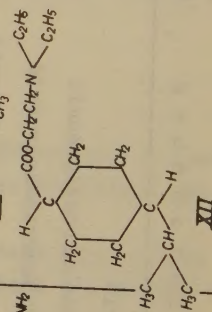
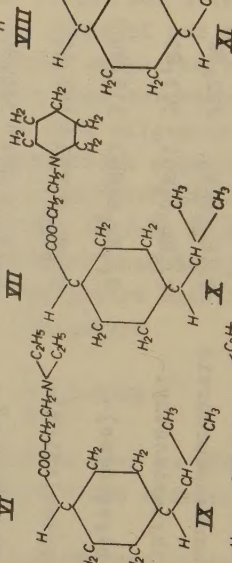
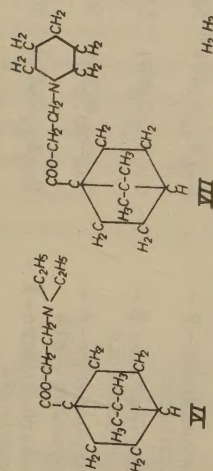
Aus technischen Gründen konnte in der vorliegenden Arbeit die DAHMERSche Numerierung der Substanzen, die hier in einer eigenen Spalte aufgeführt ist, nicht übernommen werden. Zur Abkürzung der Stoffbezeichnungen werden daher die römischen Ziffern von Spalte 1 benutzt.

Abb 1 Übersicht über die Konstitution der Dahmerschen Körper.

Amidische Substanzen.



Alkaminesier (Hydrochloridel)



auch spasmolytische Wirkungen erwarten, von der Gruppe der Alkaminester dagegen vor allem lokalanästhetische und möglicherweise ebenfalls spasmolytische Wirkungen.

Die pharmakologische Prüfung dieser von ROHMANN und DAHMER synthetisierten Körper, die der Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein sollte, hätte demgemäß so erfolgen können, daß in der Reihe der amidischen Körper sedative, hypnotische und evtl. spasmolytische Wirkungen geprüft worden wären, in der Reihe der Alkaminester dagegen die lokalanästhetischen und spasmolytischen Wirkungen. Gegenüber einem solchen Vorgehen bestand aber die Möglichkeit, eine Frage von allgemeinerer Bedeutung, nämlich die Frage nach der sogenannten "sedativen" Wirkung von Arzneimitteln, mit dieser Stoffgruppe genauer zu untersuchen. Diese Körper haben nämlich das Eigentümliche, daß hier Substanzen von sehr ähnlicher chemischer Konfiguration aber ganz verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften vorliegen: Die elektrisch neutralen amidischen und ureidischen Derivate einerseits, die stark elektropositiven, den Alkaloiden nahestehenden Alkaminester andererseits.

Der in der Pharmakologie von altersher eingebürgerte Begriff der sedativen Wirkung hat durch die Bemühungen der neuesten Zeit, Stoffe zu schaffen, die auf bestimmte Teile des Zentralnervensystems oder auf bestimmte Funktionen des Zentralnervensystems spezifisch gerichtete, dämpfende Wirkungen entfalten sollten, eine Wandlung erfahren. Die Begriffe Neuroleptika, Ataraktika, Tranquilizer, die immer wieder auftauchen, sind ein Zeichen dafür. Um so wichtiger ist es, Klarheit über die nicht immer scharf definierte sedative Wirkung zu bekommen.

Beim Studium der über sedative Wirkungen bzw. über Sedativa vorliegenden Literatur kann man erkennen, daß unter sedativer Wirkung mindestens zwei, wenn nicht drei, verschiedenartige Wirkungen verstanden werden. Die Definition der Sedativa als Pharmaka zur Dämpfung der Aktivität des Zentralnervensystems, deren Therapeutische Anwendung nach FREY (30) dann gegeben ist, wenn einerseits eine erhöhte Erregbarkeit vorliegt, so daß normale Reize einen übergroßen Erfolg haben, oder andererseits eine

Dämpfung motorischer oder sensibler Reaktionen deshalb notwendig wird, weil bei normaler Erregbarkeit der Reiz über die Norm gesteigert ist, ändert an dieser Tatsache nichts.

Die bekannteste Art sedativer Wirkung besitzen jene Stoffe, die in kleinen Dosen sedative, in größeren hypnotische und in noch größeren narkotische Wirkungen entfalten (30, 31, 32). Prototyp hierfür ist eine ganze Reihe von handelsüblichen Schlafmitteln, z.B. auch das Veronal.

Eine zweite Art sedativer Wirkung kommt jenen Stoffen zu, bei denen es nicht gelingt, durch Dosensteigerung nennenswerte hypnotische oder gar narkotische Wirkungen zu erzielen. Als Prototyp hierfür kommen die Hopfen- und Baldrianpräparate in Frage.

Eine dritte Art sedativer Wirkung muß jenen Stoffen zugeschrieben werden, bei denen durch Steigerung der sedativ wirkenden Dosen statt des Überganges in narkotische bzw. hypnotische Wirkungen ein Übergang in eine erregende, im Extremfall sogar in eine Krampfwirkung stattfindet. Als Beispiele hierfür können Morphin (35) oder andere Alkaloide, darunter auch das bekannteste Cocainersatzmittel Novocain (36, 37), angeführt werden.

Die in der Literatur für die verschiedenen sedativen Wirkungen eingeführten Begriffe Hypno-Sedativa, Psycho-Sedativa, Tranquillo-Sedativa (33, 34) etc. decken sich mit den hier geschilderten drei Wirkungsarten nicht vollkommen, weisen aber in dieselbe Richtung.

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Fragestellung läßt sich demgemäß folgendermaßen formulieren:

- a) Besitzen die von ROHMANN und DAHMER synthetisierten amidischen Derivate und Alkaminester der Hexadrocuminsäure und Apocamphancarbonsäure sedative Wirkungen ?
- b) Sind diese sedativen Wirkungen, falls solche gefunden werden, bei den amidischen Substanzen und den Alkaminestern gleichartig oder verschiedenartig ?
- c) Läßt sich eine gesetzmäßige Abhängigkeit der Wirksamkeit von der chemischen Konstitution bzw. den

physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffe erkennen ?

- d) Besteht Aussicht, den einen oder anderen der DAHMERschen Körper praktisch nutzbar zu machen ?

Um diese Fragen beantworten zu können, mußten die gesamten vorliegenden Stoffe einerseits mit einer Methode untersucht werden, die die sedative Wirkung quantitativ vergleichend zu messen gestattete. Andererseits mußten dieselben Stoffe aber auch mit einer Methode geprüft werden, die es ermöglichte, die hypnotische Wirkung exakt zu messen, da ja gerade das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der hypnotischen Wirkung bei Dosensteigerung für die Beurteilung der Wirkungsweise entscheidend war. Um die praktische Brauchbarkeit zu prüfen, war auch die Bestimmung der tödlichen Dosen notwendig. Schließlich mußten noch physikalisch-chemische Eigenschaften, wie z.B. Wasserlöslichkeit, Oberflächenaktivität und Fermenthemmung, soweit diese nicht bereits von DAHMER bestimmt waren, untersucht und zum Vergleich herangezogen werden.

II. Pharmakologische Wirksamkeit

1. Sedative Wirkung

a) Methodik:

Da es kaum möglich ist, an Versuchstieren eine der sedativen Wirkung am Menschen völlig gleichwertige Wirkung messend zu verfolgen, beschränken sich die meisten gebräuchlichen Methoden auf die Registrierung einer Komponente der sedativen Wirkung. Eine verhältnismäßig bequem und exakt meßbare Komponente der sedativen Wirkung ist die Herabsetzung der motorischen Aktivität der Versuchstiere.

Zur Messung der motorischen Aktivität zunächst von großen, später auch von kleinen Laboratoriumstieren wurden seit Ende des vergangenen Jahrhunderts viele Methoden beschrieben. Die hierbei verwendeten Apparaturen gliedern sich im wesentlichen in drei Haupttypen: 1. solche, die sich drehen (Tretmühlen, Laufräder), 2. solche, die sich auf und ab bewegen (Zitterkäfige) und 3. solche, die selbst nicht beweglich sind, in denen aber die Aktivität der Tiere auf irgendeine Weise registriert werden kann (s. RILEY und SPINKS (38)). Nach RILEY und SPINKS (loc. cit.) sind wahrscheinlich diejenigen Methoden die besten, bei deren Anwendung die Tiere die geringstmögliche Beeinflussung durch die Apparatur erfahren und sich frei auf einem festen Boden bewegen können. Sie geben also dem dritten Typ von Meßkäfigen den Vorzug. Eine derartige Apparatur wurde auch in der vorliegenden Arbeit zur Messung der sedativen Wirkung benutzt.

Als Versuchstiere dienten männliche weiße Mäuse im Gewicht von 20 - 50 g. Als Maß für die sedative Wirkung wurde der Grad der Verminderung der Lauftätigkeit der mit Pharmakon behandelten Tiere gegenüber der Lauftätigkeit der gleichen Tiere im nicht mit Pharmakon behandelten Zustand angenommen. Um eine sichere pharmakologische Vergleichsbasis für die Wirkung der DAHMERSchen Körper zu haben, wurden geeignete Standardsubstanzen, nämlich Morphin, Novocain, Natrium diäthylbarbituricum (Medinal) und

Allylisopropylacetylharnstoff (Sedormid) herangezogen^{a)}.

Die Registrierung der Lauftätigkeit erfolgte mit der von FÜHRER und FELDHOFFEN (39) beschriebenen Apparatur. In dieser Apparatur werden die Bewegungen der Tiere im Gegensatz zu älteren Methoden mit mechanisch getätigten Stromschlüssen, wie das z.B. bei der von FORST (35) beschriebenen Apparatur der Fall ist, elektronisch registriert. Die elektronische Registrierung bietet den Vorteil, daß Einflüsse der Trägheit, die die Versuchsergebnisse entstellen können, von vornherein ausgeschaltet sind. Die Mäuse bewegten sich in Glaswannen von der Größe 30 x 22 x 24 cm jeweils auf einem Lattenrost, der in die Wannen eingepaßt war und auf Füßen 5 - 6 cm über ihrem Boden stand. Die Wannen wurden durch Glasplatten abgedeckt, die in regelmäßigen Abständen Spalten zum Einlaß von Frischluft aufwiesen. Der Rahmen des Lattenrostes war aus elektrisch isolierendem Kunststoff gearbeitet (PVC oder Plexiglas). Die Leisten waren teils in Messing, teils in Kunststoff in der Breite von 1 cm ausgeführt. Sie waren so auf den Rahmen des Rostes gesetzt, daß stets eine Metalleiste auf eine Kunststoffleiste folgte, und daß der Abstand der Leisten voneinander 5 mm betrug. Auf diese Weise wurde erreicht, daß die Exkremente der Tiere hindurchfallen konnten, und daß die Tiere nicht durch allzu große Spalten am Laufen gehindert wurden. Die 1., 3., 5. usw. Metalleiste waren untereinander leitend mit dem einen Pol und die 2., 4., 6. usw. Metalleiste desgleichen untereinander leitend mit dem anderen Pol des Zählgerätes der Apparatur verbunden. Bei Überbrückung der 1. zur 2. oder der 2. zur 3. usw. Metalleiste durch den tierischen Körper fand Stromschluß statt. Stellte nun ein Tier durch Berührung eine leitende Verbindung zwischen zwei verschiedenpoligen Leisten her, so floß durch seinen Körper ein Strom von maximal 6,3 Mikroampere, der wegen seiner geringen Stärke von ihm gar nicht wahrgenommen wurde, aber durch

a) Den Firmen Curta & Co. GmbH., Deutsche Hoffmann-La Roche AG., Knoll AG. und C.F. Boehringer & Söhne GmbH. sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der für die Prüfung der sedativen und hypnotischen Wirkung benutzten Vergleichssubstanzen Novonal, Allylisopropylacetylharnstoff, Neodorm (+ 3 % MgCO_3) und Validol gedankt.

eine Elektronenröhre verstärkt einen in das Zählgerät eingebauten elektromagnetischen Telefongesprächszähler in Bewegung setzte. Ströme von solch geringer Stärke hielten auch GLOW und CHAMBERS (40) für unerschwellig. Wenn ein Tier sich auf dem Rost bewegte, stellte es ständig solche Verbindungen her und unterbrach sie wieder. Die Wahrscheinlichkeit für das Zustandekommen von Kontaktschlüssen beim Laufen des Tieres war stets gleich groß, da der Lattenrost die zur Verfügung stehende Lauffläche vollständig ausfüllte, und die Kontakteleisten über diese Fläche gleichmäßig verteilt waren. Da jeder dieser Impulse registriert wurde, konnte man am Ende einer bestimmten Zeitspanne (z.B. 15 Minuten) die Summe der stattgefundenen Kontakte direkt ablesen und hatte damit ein Maß für die Größe der Lauftätigkeit des Tieres.

Aus Gründen der Zeitersparnis wurde zum Schluß mit einer Apparatur gearbeitet, in der nebeneinander vier Laufkäfige mit vier Zählgeräten aufgestellt waren, so daß gleichzeitig vier Mäuse in den Versuch genommen werden konnten.

Die leicht wasserlöslichen Alkaminester-Hydrochloride und die wasserlöslichen Vergleichssubstanzen wurden den Tieren zu geeigneten Konzentrationen gelöst subkutan unter die Rückenhaut injiziert. Als Lösungsmittel wurde mit Hinblick auf die weiter unten zu besprechenden, schwer wasserlöslichen, amidischen Körper Periston benutzt. Von jeder Substanz wurde die Wirkung der Dosen 100 γ /g, 10 γ /g, 1 γ /g, 0.1 γ /g und 0.01 γ /g untersucht. Um so unterschiedliche Dosen praktisch applizieren zu können, konnte unmöglich bei gleicher oder ähnlicher Konzentration der Injektionslösung das Injektionsvolumen entsprechend variiert werden. Es wurde deshalb der umgekehrte Weg beschritten. Es kamen 1 %ige, 0.1 %ige, 0.01 %ige, 0.001 %ige und 0.0001 %ige Lösungen zur Anwendung, von denen stets dieselbe Menge, nämlich 0.01 ml/g Tier injiziert wurde. Die Substanzmengen zur Bereitung der 1 %igen, 0.1 %igen und 0.01 %igen Lösungen wurden analytisch abgewogen; die 0.001 %igen und 0.0001 %igen Lösungen wurden durch Verdünnen aus 0.01 %igen Lösungen hergestellt. Um möglichst exakte Abmessung des Injektionsvolumens zu erreichen,

wurde für die Injektion eine Tuberkulinspritze verwandt, die mit einer Kanüle Nr. 18 armiert war. Die Registrierung der Lauftätigkeit der subkutan injizierten Mäuse begann 1 - 3 Minuten nach der Applikation.

Für die schwerlöslichen Substanzen kam die subkutane Injektion nicht in Frage. Es wurde nämlich festgestellt, daß z.B. das cis-Hexahydrocuminsäureureid (IV) subkutan sehr schlecht resorbiert wird: Noch drei und sechs Tage nach der Injektion von 0.01 ml/g einer 1 %igen Suspension von Stoff IV in Periston wurden bei der Sektion der getöteten Mäuse Depots dieser Substanz subkutan gefunden. Ein Depot dieses Stoffes, das von der subkutanen Injektion von 0.01 ml/g einer 10 %igen Suspension herrührte, wurde noch 16 Tage nach der Injektion in fettartiges Gewebe eingehüllt gefunden. Daraus war zu folgern, daß auch die übrigen Ureide, das Amid und der schwerlösliche Allylisopropylacetylharnstoff bei subkutaner Injektion ähnlich schwer resorbiert würden. Da im allgemeinen die Resorption aus der Bauchhöhle wesentlich besser ist als aus dem Subkutangewebe, wurden alle diese Substanzen in Periston suspendiert den Tieren intraperitoneal injiziert. Die Dosierung erfolgte ähnlich wie bei den Subkutaninjektionen in 1 %igen, 0.1 %igen, 0.01 %igen und 0.001 %igen Suspensionen bzw. Lösungen, von denen ebenfalls 0.01 ml/g gegeben wurde. Die 1 %igen und 0.1 %igen Suspensionen wurden jeweils frisch mit auf der Analysenwaage abgewogenen Substanzmengen und Periston in einem Achatmörser bereitet; die 0.01 %igen und 0.001 %igen Suspensionen bzw. Lösungen wurden aus 0.1 %igen Suspensionen durch Verdünnen mit Periston hergestellt. Die Registrierung der Lauftätigkeit der intraperitoneal injizierten Mäuse begann 3 - 5 Minuten nach der Injektion.

Die Versuchsdauer betrug in allen Fällen 2 h 15 min. Diese Versuchszeit wurde gewählt, nachdem in Vorversuchen ermittelt worden war, daß nach ihrem Ablauf die Lauftätigkeit der Tiere in der Regel so gering wurde, daß durch Sedativa keine charakteristische Änderung mehr zu erwarten war. In Anlehnung an FORST (35) wurde während des Versuches alle 15 Minuten die Zahl der bis dahin jeweils getätigten gesamten Kontaktschlüsse abgelesen und

notiert entsprechend Zeile A des hier wiedergegebenen Beispiels:

Viertelstd.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
A	436	909	1175	1318	1702	1857	2021	2099	2119
B	436	473	266	143	384	155	164	78	20
C	909	739	409	527	539	319	242	98	
D	455	370	205	264	270	160	121	49	

Aus diesen Ablesungen konnte man zunächst durch Subtraktion zweier aufeinanderfolgender Viertelstundenwerte die Zahl der in jeder Viertelstunde getätigten Kontaktschlüsse berechnen (Zeile B). Um die starken Streuungen dieser "rohen" Viertelstundenwerte einzuziehen, wurden entsprechend einem Vorschlag von FORST (loc. cit.) Mittelwerte aus je zwei aufeinanderfolgenden Viertelstundenwerten gebildet (s. Zeile C und D).

Für die Aufstellung der Dosis-Wirkungs- und der Zeit-Wirkungs-Beziehungen wurden in der Regel Zahlen herangezogen, die den Mittelwert der bei 10 verschiedenen Versuchstieren erhaltenen Resultate darstellten, denen die gleiche Dosis des gleichen Pharmakons appliziert worden war. Dabei diente für die Aufstellung der Dosis-Wirkungs-Kurven der Mittelwert der Gesamtzahl der während der ganzen Versuchszeit getätigten Kontaktschlüsse, für die Aufstellung der Zeit-Wirkungs-Beziehungen dagegen der Mittelwert der gemäß Zeile D des Beispiels errechneten Viertelstundenwerte.

Die auf diese Weise eruierten Zahlen, die ein Maß für die motorische Aktivität der Versuchstiere sind, konnten jedoch nicht als solche benutzt werden, da ja der Pharmakoneffekt in der Herabsetzung der motorischen Aktivität der Versuchstiere gegenüber der Norm besteht.

Die Ermittlung dieser "Norm" konnte auf zweierlei Weise erfolgen: Man konnte eine hinreichende Zahl unbehandelter Tiere

beliebiger Provenienz prüfen, und die daraus gewonnenen Zahlen als Vergleichsbasis benutzen. Man konnte aber auch dieselben Tiere vor oder nach dem Pharmakonversuch für den zugehörigen Normalversuch benutzen. Mit Hinblick auf die relativ großen Streuungen, die bei der Messung der motorischen Aktivität verschiedener Versuchstiere gefunden wurden und die offensichtlich auf individuelle Unterschiede der einzelnen Tiere zurückzuführen sind, konnte man hoffen, bei der zweiten Art des Vorgehens exaktere Werte zu bekommen. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit alle Ergebnisse der Pharmakonversuche einer Tiergruppe mit Normalversuchen an derselben Gruppe verglichen. Auch FORST, der sich ursprünglich der ersteren Methode bedient hatte (35), ging in einer späteren Arbeit (41) nach der zweiten Methode vor.

Die Normalversuche mit Tieren, denen leichtlösliche Pharmaka (Alkaminester-Hydrochloride) subkutan injiziert worden waren, wurden in der Regel zwei bis drei Tage *n a c h* den zugehörigen Arzneimittelversuchen durchgeführt. Nach der Injektion von Morphin-Hydrochlorid und Natrium diäthylbarbituricum wurde wegen der wahrscheinlich langsameren Elimination etwas länger gewartet. Bei diesen Normalversuchen blieben die Tiere völlig unbehandelt. Die Mäuse, die Suspensionen schwerlöslicher Substanzen intraperitoneal injiziert erhielten, wurden im allgemeinen 2 - 3 Tage *v o r* dem Arzneimittelversuch in den Normalversuch genommen, wobei ihnen 0.01 ml/g Periston intraperitoneal gespritzt wurde.

Als Maß für die Wirksamkeit einer Dosis eines Pharmakons wurde die Senkung oder Steigerung des Gesamtzahlenmittelwertes im Arzneimittelversuch gegenüber dem Gesamtzahlenmittelwert im Normalversuch, ausgedrückt in Prozenten des Normalversuchs, angesehen.

Diese prozentualen Senkungen oder Steigerungen wurden in den Abbildungen Nr. 2, 3, 4 und 5 zur Zeichnung der Dosis-Wirkungs-Kurven verwandt, wobei in zwei Punkten vom allgemein üblichen Vorgehen abgewichen wurde: Der zur Pharmakondosis Null gehörige Effekt wurde nicht unter allen Umständen als Null angesehen. Vielmehr wurde der in Kontrollversuchen ermittelte Peristonwert als Ausgangspunkt für die Zeichnung der Kurven bei der

subkutanen Injektion benutzt. Fünf Gruppen zu je 10 Tieren bekamen hier verteilt über die ganze Periode der Pharmakonversuche 0.01 ml/g Periston subkutan injiziert. Die Zahl der dabei getätigten Kontaktschlüsse, bezogen auf die Zahl der Kontaktschlüsse in zugehörigen Normalversuchen, drückte dann den Peristoneffekt aus. Im Idealfall hätte man einen Effekt Null erwarten können. Das wäre dann der Fall gewesen, wenn die Peristoninjektion und die damit verbundene Unbehaglichkeit für das Tier die Tiere in ihrem Gehabe in keiner Weise beeinflusst hätte. Wie die Versuchsergebnisse zeigen, ist dies aber nicht so. Periston allein führte im Mittel zu Senkungen bis zu 17,8 %. Arzneimittelleffekte, die diesen Grad der Aktivitätssenkung nicht übersteigen, können also nicht sicher als Arzneimittelleffekte betrachtet werden. Bei der intraperitonealen Injektion fiel die Beziehung der erhaltenen Werte auf einen in Kontrollversuchsreihen ermittelten Peristonversuch weg, da ja hierbei die Tiere bereits im Normalversuch Periston erhalten hatten. Der zweite Punkt, in dem die gezeigten Dosis-Wirkungs-Kurven vom Üblichen abweichen, betrifft die Auftragung der Dosen auf der Abszisse; sie wurden, da sie sich um je eine Zehnerpotenz voneinander unterscheiden, im logarithmischen Maßstab aufgetragen.

Bei der Aufstellung der Zeit-Wirkungs-Kurven wurde darauf verzichtet, den Pharmakoneffekt gegenüber der Norm rechnerisch zu erfassen. Hier wurden Normalkurve und Pharmakonkurve nebeneinander ins Koordinatensystem eingetragen.

Um an Tiermaterial so weit als möglich zu sparen, wurden die evtl. Wiederverwendung der Tiere betreffend folgende Überlegungen angestellt: Bei den löslichen Stoffen, die sämtlich subkutan injiziert worden waren, konnte angenommen werden, daß diese nach kurzer Zeit vollständig wieder eliminiert waren. Die auf diese Weise behandelten Tiere wurden nach Ablauf von 4 - 5 Tagen oder länger immer wieder für neue Arzneimittel- und Normalversuche verwendet, sofern nicht gesundheitliche Schäden aus völlig anderen Ursachen auftraten. Dagegen wurden die intraperitoneal mit Pharmaka injizierten Tiere wegen der Gefahr der Depotbildung der schwerlöslichen Stoffe nach dem Versuch nicht wieder verwendet und getötet.

Außerhalb der Versuche wurden die Mäuse in Glaswannen von derselben Größe, wie sie im Versuch als Laufkäfige benutzt wurden, und deren Boden mit Hobelspänen bestreut war, zu mehreren gehalten. Sie wurden ausschließlich mit dem Kraftfutter "Altromin" und Wasser ernährt, da Unterschiede in der Fütterung unter Umständen die sedative Wirkung beeinflussen können (42). Den Tieren wurde vor dem Versuch das Futter nicht entzogen. Wenn bei mehreren Tieren Durchfall auftrat, wurde sämtlichen Aureomycin in das Trinkwasser gegeben. Unter Durchfall leidende Mäuse wurden dann, soweit dies erkennbar war, nicht in den Versuch genommen.

Die Laufroste der Versuchskäfige mußten regelmäßig gereinigt und insbesondere die Messingleisten durch Abschmiegeln von Korrosionsschichten befreit werden, deren Bildung die Exkremente der Tiere verursachten.

Durch sehr starkes Urinieren der Tiere während des Versuches trat ab und zu Kurzschluß zwischen den verschiedenpoligen Messingleisten auf, erkennbar an der Blockade des Zählers. Diese Versuche mußten dann abgebrochen werden. Die Apparaturen wurden gereinigt und die Versuche wiederholt.

b) Versuchsergebnisse:

Entsprechend den zwei Stoffgruppen, in die die DAHMER-schen Körper zerfallen, nämlich die amidischen auf der einen Seite und die alkaloidischen auf der anderen Seite, lassen sich auch die mit diesen Stoffen erhaltenen Versuchsergebnisse der sedativen Wirkung aufgliedern.

Wie bereits in der Methodik erwähnt, wurden für die alkaloidischen Körper Morphin und Novocain, für die amidischen Körper Natrium diäthylbarbituricum (Medinal) und Allylisopropylacetylharnstoff (Sedormid) als bekannte Vergleichssubstanzen benutzt.

Betrachtet man zunächst die mit den Vergleichssubstanzen erhaltenen Ergebnisse für sich, so fällt auf, daß Morphin und Novocain (Tabelle 3 und Abbildung 2) eine andere Dosenabhängigkeit der sedativen Wirkung zeigen als Natrium diäthylbarbituricum (Tabelle 3 und Abbildung 2) und Allylisopropylacetylharnstoff (Tabelle 6 und Abbildung 4): Unter Morphin

und Novocain steigt die sedative Wirkung im Bereich der unteren zwei bis drei Dosen zunächst mit der Dosis an, um dann bei weiterer Dosensteigerung mehr oder minder stark wieder abzufallen. Die Dosis-Wirkungs-Kurven von Morphin und Novocain sind also in typischer Weise abgeknickt. Der Abfall führt bei Morphin stark ins negative Feld, zeigt also eine absolute Erregung der motorischen Aktivität an.

Im Gegensatz dazu fehlt in der Dosenabhängigkeit der sedativen Wirkung bei Natrium diäthylbarbituricum und Allylisopropylacetylharnstoff die Abknickung der Kurven. Beide Kurven zeigen ein Ansteigen der sedativen Wirkung mit fortschreitender Dosis. Die Besonderheit des Verlaufs der Dosis-Wirkungs-Kurve des Allylisopropylacetylharnstoffs wird später erörtert werden.

Das aus den Dosis-Wirkungs-Kurven ablesbare Ergebnis läßt sich in ähnlicher Weise auch aus den in den Abbildungen 2a, 2b, 2c und 4a gezeichneten Zeit-Wirkungs-Kurven ersehen.

Es ist klar, daß hier schon das einfache Herunterrücken der Arzneimittelkurve von der Normalkurve weg ein Maß für die Verminderung der motorischen Aktivität und damit für die Größe der sedativen Wirkung ist. Je stärker die Kurve im Arzneimittelversuch gegenüber dem Normalversuch gesenkt ist, um so größer ist ja unter der Voraussetzung einer gleich gelagerten Normalkurve die sedative Wirkung. Umgekehrt bedeutet ein Wiederheraufrücken der gesenkten Kurve oder gar eine Verschiebung nach oben von der Normalkurve weg eine Abnahme der sedativen Wirkung, bzw. eine echte Erregung. Wie schon in der Methodik gesagt, wurde auf eine rechnerische Auswertung der Verschiebungen verzichtet. Man hätte natürlich annähernd dieselben Werte wie bei den errechneten Dosis-Wirkungs-Beziehungen bekommen, wenn man die zwischen Normalkurve und Arzneimittelkurve liegende Fläche zur Fläche zwischen Normalkurve und Abszisse in rechnerische Beziehung gesetzt hätte.

Unter kleinen Dosen von Morphin (0.01 γ /g und 0.1 γ /g) ist die Kurve der motorischen Aktivität gegenüber der Norm gesenkt, und zwar bei der höheren Dosis stärker als bei der niedrigeren. Aber schon bei einer Dosis von 1 γ /g rückt die Kurve der motorischen Aktivität wieder merklich an die Normalkurve heran. Bei

10 γ /g liegt sie im ganzen gesehen bereits über der Normalkurve und bei 100 γ /g zeigt sich eine ganz beträchtliche Verschiebung nach oben. Der Einfluß des Morphins auf die motorische Aktivität der Mäuse ist ziemlich gleichmäßig über die ganze Beobachtungszeit (2 h 15 min.) verteilt. Lediglich bei der Dosis von 10 γ /g läßt sich aus der Tatsache, daß die Morphinkurve in der ersten halben Stunde unter der Normalkurve, dann aber sie überschneidend über der Normalkurve liegt, ein zeitlicher Wirkungsunterschied von der Art erkennen, daß offenbar zunächst noch eine sedative Wirkung des Morphins, aber in dem Maße wie die Morphinkonzentration an den Wirkungsorten steigt, der Umschlag in die erregende Wirkung zutage tritt.

Die in der vorliegenden Arbeit mit der elektronischen Apparatur erhaltenen Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den von anderen Autoren mit anderen Methoden aber ähnlicher Dosierung des Morphins gewonnenen Resultaten (s. Tabelle 2).

Die mit Novocain erhaltenen Zeit-Wirkungs-Kurven zeigen ein der Morphinwirkung bis zu einem gewissen Grade ähnliches Bild. Bei den drei kleinsten Dosen (0.01 γ /g, 0.1 γ /g, 1 γ /g) tritt eine mit zunehmender Dosis sich verstärkende Verschiebung der Zeit-Wirkungs-Kurven nach unten ein. Bei 10 γ /g ist die Verschiebung der Arzneimittelkurve von der Normalkurve weg nach unten schon etwas geringer, um bei der höchsten angewandten Dosis von 100 γ /g fast ganz wegzufallen. Die Umkehr der zunächst vorhandenen sedativen Wirkung in eine erregende ist damit angebahnt, ohne daß allerdings in dem geprüften Dosenbereich eine absolute Erregung, kenntlich an der Verschiebung der Pharmakonkurve nach oben zu, eingetreten wäre.

Im Gegensatz zu Morphin und Novocain zeigen die Zeit-Wirkungs-Kurven unter Natrium diäthylbarbituricum ein anderes Bild. Hier tritt die mit zunehmender Steigerung der Dosis immer weiter zunehmende Verschiebung der Arzneimittelkurve nach unten zu klar hervor. Die daraus ablesbare dosisabhängige Verstärkung der sedativen Wirkung ist aber nicht ganz gleichmäßig über die Beobachtungszeit verteilt. Sie nimmt vielfach innerhalb der gegebenen Beobachtungszeit von Zeitintervall zu Zeitintervall zu, wohl

Tabelle 2

M o r p h i n an weißen Mäusen

<u>Dosis</u> <u>γ/g</u>	<u>Salz</u>	<u>Appl.</u> <u>weise</u>	<u>Motilit.</u> <u>senkung</u>	<u>Motilit.</u> <u>steigerg.</u>	<u>Methode</u>	<u>Autor</u>	<u>Lit.</u>
0,1	Sulfat	s.c.	55,1 %	-	Kippt.	FORST	35
1,0	"	"	76,7 %	-	"	"	
10,0	"	"	71,2 %	-	"	"	
25,0	"	"	-	28,1 %	"	"	
50,0	"	"	-	171,4 %	"	"	
100,0	"	"	-	241,7 %	"	"	
0,5-5,0	Hchl.	"	+	-	"	RÖSCH	43
10,0	"	"	+	+	"	"	
25-500,0	"	"	-	+	"	"	
0,5-10,0	"	"	+	-	"	OELKERS	44
<15,0	"	o	+	-	Laufapp.	HILZ u.a.	45
15-20,0	"	o	+	+	"	"	
>50,0	"	o	-	+	"	"	
1,0	o	s.c.	10,2 %	-	Zitterk.	HAAS u.a.	46
5,0	o	"	18,5 %	-	"	"	
10,0	o	"	64,3 %	-	"	"	
15,0	o	"	-	100-200 %	"	HEIM u.a.	47
15,0	o	"	-	+	Laufapp.	"	48
5-40,0	Hchl.	"	-	+	"	MALORNY	49
5,0	Sulfat	i.p.	-	+	"	COBBIN u.a.	50
20,0	o	o	-	+	Zitterk.	FLASKAMP	51
15,0	Hchl.	s.c.	-	+	Laufapp.	LEUSCHNER u.a.	52
18,0	"	"	-	+	Kippt.	CAVIEZEL u.a.	53
5,0	"	"	-	140 %	Sand- sieb	SCHAU- MANN	54

+ = eingetretene Wirkung

o = keine Angaben

als Ausdruck dafür, daß sich die sedative Wirkung, ähnlich wie das ja auch von der hypnotischen Wirkung bekannt ist, langsam entwickelt.

Auch andere Autoren haben bei der Untersuchung der Wirkung von Natrium diäthylbarbituricum auf die motorische Aktivität weißer Mäuse bei ähnlichen Dosierungen ähnliche Ergebnisse erhalten, obgleich sie mit anderen Apparaturen als der hier benutzten elektronischen Apparatur arbeiteten (55, 56).

Die Zeit-Wirkungs-Kurven, die mit Allylisopropylacetylharnstoff erhalten wurden, ähneln zwar insofern den mit Natrium diäthylbarbituricum erhaltenen, als mit zunehmender Dosierung die motorische Aktivität gesetzmäßig abnimmt, ohne daß etwa eine Wirkungsumkehr in Erscheinung tritt; trotzdem aber liegt vor allem darin ein Unterschied gegenüber Natrium diäthylbarbituricum, daß bei kleinen und mittleren Dosen die hauptsächliche Verminderung der motorischen Aktivität in die ersten Viertelstunden fällt. Man kann diese Erscheinung auch folgendermaßen ausdrücken: Unter der Arzneimittelwirkung wird die Normalkurve nicht einfach im ganzen nach unten verlagert, sondern es flacht sich die Normalkurve, die gewöhnlich mit hohen Ausgangswerten beginnend während des ganzen Versuchs immer mehr abfällt, mehr oder minder stark ab. Die Form der Normalkurve, bei der von hohen Anfangswerten aus diese mit zunehmender Versuchsdauer immer weiter absinkt, scheint sehr charakteristisch für das Verhalten der meisten Tiere in dem für sie neuen Milieu des Versuchskäfigs zu sein und wurde auch von anderen Autoren (35, 38, 41, 43, 53, 55, 57) gefunden und zum Teil als "Orientierungshypermotilität" gedeutet (50, 58). Der Grund für diese besondere Art des zeitlichen Wirkungsablaufs des Allylisopropylacetylharnstoffs ist wohl in dem Einfluß zweier Faktoren zu sehen, die sich gegensätzlich auf den Arzneimittelleffekt auswirken, nämlich die relativ rasche Resorptionsgeschwindigkeit bei intraperitonealer Injektion einerseits und die außerordentlich schlechte Wasserlöslichkeit des Körpers andererseits. Erst bei relativ hohen Dosen (100 γ /g) wird offenbar aus dem intraperitonealen Depot noch genügend wirksame Substanz aufgenommen, um über die ganze Versuchsdauer wirksam zu sein.

Eine schwache, doch deutliche sedative Wirkung von Allyl-isopropylacetylharnstoff (Sedormid) an der Maus fand DEMOLE (6) nach peroraler Applikation einer Dosis von 70 γ /g.

Die alkaloidischen Stoffe der DAHMERSchen Synthesereihe besitzen nahezu alle eine sedative Wirkung, die mit zunehmender Dosis zunächst ansteigt, um bei weiterer Dosensteigerung mehr oder weniger stark abzufallen (s. Tabellen 4 und 5 sowie Abbildung 3). Sie ähneln also in ihrem Verhalten weitgehend dem Novocain, wobei einer der Stoffe (VI) sogar ähnlich dem Morphin bei der größten Dosis eine echte Motilitätssteigerung hervorrief. Von Stoff zu Stoff verschieden ist nur der Punkt, also die Dosis, bei der Wirkungsumkehr (Wiederabnahme der sedativen Wirkung) eintrat: am frühesten (0.1 γ /g) bei VI, dann (1 γ /g) bei VIII, IX und XII, am spätesten (10 γ /g) bei VII und XI. Es ist durchaus möglich, daß Stoff X, bei dem der Punkt des Wirkungsabfalls bei der hier geübten Dosierung nicht gefunden werden konnte, nur deshalb eine scheinbare Ausnahme darstellt, weil der Umkehrpunkt erst bei der Prüfung einer noch höheren Dosis in Erscheinung getreten wäre.

Einige der Kurven (VII, X, XI und XII) haben in den hier aufgestellten Dosis-Wirkungs-Kurven einen zweiphasigen Verlauf. Dieser zweiphasige Verlauf kommt aber nur dadurch zustande, daß in den Zeichnungen als Ausgangspunkt nicht der wirkliche Nullpunkt, sondern der aus den subkutanen Peristonversuchen gewonnene Motilitätswert genommen wurde. Man kann durchaus im Zweifel sein, ob dieses Vorgehen das zweckmäßigere ist. Es wäre ja möglich, daß in der Herabsetzung der Aktivität unter Periston keine echte sedative Wirkung, sondern lediglich eine Einschränkung der normalen freien Beweglichkeit auf Grund Unbehagens (Fremdkörpergefühl, Schmerz etc.) eintrat. Diese Art der Wirkung konnte aber gerade durch das beigelegte Arzneimittel unter Umständen kompensiert sein.

Die Zeit-Wirkungs-Beziehungen der alkaloidischen Stoffe unter den DAHMERSchen Körpern brachten gegenüber den Resultaten, wie sie in den eben besprochenen Dosis-Wirkungs-Kurven mitgeteilt wurden, keine wesentlich neuen Erkenntnisse. Bei allen verschob sich bei steigender Dosierung die Arzneimittelkurve in der Weise gegen die Normalkurve, daß sie bis zu einer gewissen Dosis zunehmend ge-

senkt wurde, um sich dann bei weiterer Dosensteigerung wieder der Normalkurve zu nähern. Die Zeit-Wirkungs-Kurven dieser Stoffreihe stehen also in grundsätzlicher Übereinstimmung mit den besprochenen Zeit-Wirkungs-Kurven des Novocains. Es wurde davon Abstand genommen, diese gesamten Zeit-Wirkungs-Kurven graphisch dargestellt in der Arbeit wiederzugeben. Um aber dennoch wenigstens an einem Beispiel die zeitliche Verteilung der Aktivitätsbeeinflussung darzutun, wurden die Zeit-Wirkungs-Kurven von Körper VI in Abbildung 3a aufgezeichnet. An ihnen ist zu erkennen, daß in den beiden unteren Dosierungen ($0.01 \text{ } \gamma/\text{g}$ und $0.1 \text{ } \gamma/\text{g}$) eine bei fortschreitender Dosis steigende sedative Wirkung eintritt. Weiter ist zu erkennen, daß diese bereits bei $1 \text{ } \gamma/\text{g}$ rückläufig wird. Bei $10 \text{ } \gamma/\text{g}$ findet die Annäherung der Arzneimittelkurve an die Normalkurve vor allem in den ersten beiden Viertelstunden statt. Das kann so gedeutet werden, daß infolge der relativ guten Resorption des Stoffes aus dem subkutanen Gewebe hier bereits so große Mengen resorbiert wurden, daß eine gewisse Erregung der Aktivität der Tiere eintrat. Diese Auffassung wird gestützt durch den Verlauf der Zeit-Wirkungs-Kurven bei der höchsten Dosis ($100 \text{ } \gamma/\text{g}$), bei der die Verschiebung der Arzneimittelkurve nach oben zu wiederum die beiden ersten Viertelstunden betrifft. Für die Richtigkeit dieser Deutung spricht auch die Beobachtung, daß bei $100 \text{ } \gamma/\text{g}$ dieses Körpers in der Anfangsperiode des Versuchs bei einigen Tieren kurz dauernde Krämpfe auftraten, die im weiteren Verlauf des Versuchs verschwanden. Der Körper VI war im übrigen nicht der einzige Stoff dieser Reihe, bei dem die erregende Wirkung hoher Dosen sichtbar wurde. Auch die Substanzen XI und XII führten in ihrer höchsten Dosierung ($100 \text{ } \gamma/\text{g}$) bei vereinzelt Tieren in der Anfangsperiode des Versuchs zu gelegentlichen krampfhaften Zuckungen.

Die amidischen DAHMERSchen Körper schließen sich in ihrer Wirkungsweise grundsätzlich den als Vergleichssubstanzen benutzten, amidartig aufgebauten Stoffen Natrium diäthylbarbituricum und Allylisopropylacetylarnstoff an, d.h. sie weisen Dosis-Wirkungs-Kurven auf (Tabellen 7 und 8 sowie Abbildung 4), bei denen die sedative Wirkung mit zunehmender Dosis ziemlich ge-

setzmäßig ansteigt. Eine gewisse Ausnahme macht Körper V, bei dem durch Tiefliegen eines Punktes eine Diskontinuität der Kurve auftrat. Eine noch stärkere Diskontinuität im Ablauf der Dosis-Wirkungs-Kurve zeigt der Körper II. Gerade bei diesem Stoff ist es aber, wie aus den weiter unten zu besprechenden Versuchsergebnissen hervorgeht, sicher, daß diese Diskontinuität keine zufällige Erscheinung ist, sondern irgendwie in der Natur des Stoffes begründet liegt.

Die Zeit-Wirkungs-Kurven bei den einzelnen amidischen Stoffen der DAHMERSchen Reihe ergaben nichts, was über das bei Erörterung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen Gesagte hinausginge. Als Beispiel für die Art und Weise wie unter der Arzneimittelwirkung mit steigender Dosis die Motilitätskurve in der Regel immer stärker gesenkt wurde, wurden die Zeit-Wirkungs-Kurven von Körper IV in Abbildung 4b graphisch zur Darstellung gebracht. Obwohl hier die Senkung der Aktivitätskurve im Arzneimittelversuch gegen die Normalkurve über die ganze Versuchszeit hin ziemlich gleichmäßig erfolgte, wird doch bei genauer Betrachtung der Kurve erkennbar, daß in den ersten zwei bis drei Viertelstunden häufig eine etwas stärkere Beeinflussung der Motilität stattfand als später. Es ähneln also auch bezüglich der zeitlichen Verteilung der Aktivitätsbeeinflussung die amidischen Stoffe der DAHMERSchen Reihe dem Allylisopropylacetylharnstoff.

Die Frage, ob die mit beiden Reihen der DAHMERSchen Körper erhaltenen Versuchsergebnisse ohne weiteres miteinander vergleichbar sind, obwohl die alkaloidischen Körper subkutan, die amidischen dagegen intraperitoneal appliziert wurden, wurde dadurch zu entscheiden versucht, daß derselbe Stoff - es wurde Substanz II gewählt - sowohl subkutan als auch intraperitoneal geprüft wurde (Tabelle 7 und Abbildung 5). Der Ablauf der Dosis-Wirkungs-Kurven war in beiden Fällen, gleichgültig ob intraperitoneal oder subkutan injiziert wurde, derselbe. Zunächst stieg die sedative Wirkung bei beiden Applikationsarten mit zunehmender Dosis an, dann kam es bei der nächsthöheren Dosis zu dem scharfen Knick nach unten, um schließlich bei weiterer Dosissteigerung wieder aufwärts zu führen. Die Kurven sind in erster

Linie nur dadurch unterschieden, daß bei intraperitonealer Injektion die zu den einzelnen Effekten notwendigen Dosen um rund eine Zehnerpotenz tiefer lagen als bei subkutaner Injektion. Die mit dem Stoff II bei intraperitonealer und subkutaner Injektion erhaltenen Dosis-Wirkungs-Kurven verhalten sich also zueinander wie die Dosis-Wirkungs-Kurven zweier Stoffe, die in ihrer Wirkungsart ähnlich sind, dagegen in ihrer Wirkungsstärke differieren. Die einfachste Deutung des erhaltenen Resultates besteht darin, daß man annimmt, daß diese schwerlöslichen Substanzen bei intraperitonealer Applikation immer noch viel besser resorbiert werden als bei subkutaner. Wendet man diese Stoffe dann subkutan an, bekommt man ein ähnliches Bild, als ob man eine wesentlich schwächer wirkende Substanz injiziert hätte. Mit dieser Deutung steht auch in Einklang, daß die Wirkung von Stoff II bei subkutaner Injektion hinsichtlich der maximalen Wirkung nach beiden Seiten hinter der Wirkung bei intraperitonealer Injektion zurückblieb.

Auch bei Betrachtung der Zeit-Wirkungs-Kurven, die bei intraperitonealer und subkutaner Injektion von Stoff II erhalten wurden (Abbildung 5a) kommt man zu demselben Ergebnis: Die Art und Weise, wie die Kurve der motorischen Aktivität bei subkutaner Injektion gegen die Normalkurve verschoben wird, stellt sich fast genau so dar, wie das bei der intraperitonealen Injektion der Fall ist, mit dem Unterschied freilich, daß hier nur ein Zehntel so große Dosen notwendig waren wie dort.

Die schlechte Resorbierbarkeit der Stoffe - nicht nur bei subkutaner, sondern auch bei intraperitonealer Injektion - kann auch der Grund dafür sein, daß gelegentlich einmal ein Tier, statt mit sedativer Wirkung zu reagieren, erregt wurde. Es mag sein, daß das Unbehagen des lange liegenbleibenden Depots bei empfindlichen Tieren einmal zu einer völlig abweichenden Reaktion führte. In Abbildung 4 und 5 ist bei Allylisopropylacetylharnstoff und Substanz II der Kurvenverlauf, der erhalten worden wäre, wenn diese völlig aus der Reihe fallenden Tiere aus der Berechnung fortgelassen worden wären, gepunktet mit eingezeichnet. Der Verlauf dieser "korrigierten" Kurven zeigt nach wie vor die charakteristischen Diskontinuitäten; sie sind aber auf ein Maß redu-

ziert, das wahrscheinlich dem wirklichen Verhalten näher kommt. Auch die Zeit-Wirkungs-Kurven der betreffenden Substanzen wurden unter Auslassung der irregulären Tiere aufgestellt.

Tabelle 3

S e d a t i v e Wirkung nach subkutaner Injektion an weißen Mäusen

Präp.	Dosis pro g Maus	Konz. der Lösung	Anz.d. verw. Tiere	Ges.z.MW. d.Arzneim. versuche	Dschn. Abw. davon	Ges.z.MW. d.Normal- versuche	Relat. Motil. i.A.v.	Motilitäts- veränderung i.Arzneim.v.
		%		%	%	%	%	%
Peri- ston	0,01 ml	-	50	1233	± 54	1500	± 50	82,2 - 17,8
Morph. HCl	0,01Y 0,1Y 1,0Y 10,0Y 100,0Y	0,0001 0,001 0,01 0,1 1,0	10 10 10 10 10	1358 1070 954 2354 6644	± 57 ± 55 ± 43 ± 66 ± 44	1778 1507 1285 1483 2005	± 46 ± 64 ± 69 ± 39 ± 46	- 76,4 - 71,0 - 74,2 + 158,7 + 231,4
Novo- cain HCl	0,01Y 0,1Y 1,0Y 10,0Y 100,0Y	0,0001 0,001 0,01 0,1 1,0	10 10 10 10 10	1311 1154 944 1332 1633	± 43 ± 47 ± 43 ± 48 ± 33	1755 1688 1719 1978 1948	± 32 ± 30 ± 36 ± 41 ± 37	- 74,7 - 68,3 - 54,9 - 67,3 - 83,8
Natr. diath. barbi- turic.	0,01Y 0,1Y 1,0Y 10,0Y 100,0Y	0,0001 0,001 0,01 0,1 1,0	10 10 10 10 10	1059 1024 1215 711 433	± 54 ± 41 ± 51 ± 49 ± 43	1428 1404 1950 1394 1806	± 39 ± 39 ± 41 ± 59 ± 35	- 74,1 - 72,9 - 62,3 - 51,0 - 23,9
								- 25,9 - 27,1 - 37,7 - 49,0 - 76,1

Tabelle 4

Sedative Wirkung nach subkutaner Injektion an weißen Mäusen

Präp.	Dosis	Konz. der Lösg.	Anz. d. verw. Tiere	Ges. z. MW. d. Arzneim. versuche	Dschn. Abw. davon	Ges. z. MW. d. Normal- versuche	Dschn. Abw. davon	Relat. Motil. i. A. v.	Motilitäts- veränderung i. Arzneim. v.
Kennz.	γ/g	%			%		%	%	%
VI	0,01	0,0001	10	1147	± 43	1826	± 25	62,8	- 37,2
	0,1	0,001	10	936	± 51	1875	± 41	50,0	- 50,0
	1,0	0,01	10	1030	± 71	1695	± 47	60,7	- 39,3
	10,0	0,1	10	1192	± 45	1792	± 45	66,5	- 33,5
	100,0	1,0	10	1058	± 36	1016	± 52	104,1	+ 4,1
VII	0,01	0,0001	10	966	± 82	1093	± 61	88,3	- 11,7
	0,1	0,001	10	1049	± 69	1236	± 81	84,8	- 15,2
	1,0	0,01	10	741	± 22	969	± 42	76,5	- 23,5
	10,0	0,1	10	1053	± 79	1694	± 65	62,2	- 37,8
	100,0	1,0	10	732	± 62	852	± 46	85,9	- 14,1
VIII	0,01	0,0001	10	1527	± 40	2021	± 29	75,5	- 24,5
	0,1	0,001	10	1126	± 53	1665	± 35	67,6	- 32,4
	1,0	0,01	10	1136	± 47	1832	± 41	62,0	- 38,0
	10,0	0,1	10	1003	± 54	1602	± 48	62,6	- 37,4
	100,0	1,0	10	956	± 35	1417	± 54	67,4	- 32,6

S e d a t i v e Wirkung nach subkutaner Injektion an weißen Mäusen

Präp.	Dosis	Konz. der Lös.	Anz.d. verw. Tiere	Ges.z.MW. d.Arzneim. versuche	Dschn. Abw. davon	Ges.z.MW. d.Normal- versuche	Dschn. Abw. davon	Relat. Motil. i.A.v. i.Arzneim.v.	Motilitäts- veränderung i.Arzneim.v.
Kennz.	γ/g	%			%		%	%	%
IX	0,01	0,0001	10	1357	± 48	1659	± 27	81,8	- 18,2
	0,1	0,001	10	1515	± 33	2048	± 34	73,9	- 26,1
	1,0	0,01	10	1070	± 48	1991	± 46	53,7	- 46,3
	10,0	0,1	10	1102	± 33	1931	± 32	57,1	- 42,9
	100,0	1,0	10	1134	± 42	1780	± 26	63,7	- 36,3
X	0,01	0,0001	10	1156	± 62	1198	± 72	96,5	- 3,5
	0,1	0,001	10	907	± 48	1128	± 43	80,4	- 19,6
	1,0	0,01	10	1042	± 53	1345	± 40	77,4	- 22,6
	10,0	0,1	10	711	± 47	1053	± 63	67,5	- 32,5
	100,0	1,0	10	547	± 47	860	± 70	63,6	- 36,4
XI	0,01	0,0001	10	1205	± 44	1251	± 45	96,3	- 3,7
	0,1	0,001	10	1146	± 71	1259	± 51	91,0	- 9,0
	1,0	0,01	10	984	± 43	1815	± 47	54,2	- 45,8
	10,0	0,1	10	1158	± 51	2220	± 30	52,1	- 47,9
	100,0	1,0	10	973	± 49	1679	± 46	57,9	- 42,1
XII	0,01	0,0001	10	1270	± 67	1277	± 54	99,4	- 0,6
	0,1	0,001	10	1511	± 59	1732	± 53	87,2	- 12,8
	1,0	0,01	10	1326	± 37	2150	± 45	61,7	- 38,3
	10,0	0,1	10	1502	± 38	2229	± 42	67,3	- 32,7
	100,0	1,0	10	1125	± 46	1545	± 44	72,8	- 27,2

Tabelle 6

S e d a t i v e Wirkung nach intraperitonealer Injektion an weißen Mäusen

Präp.	Dosis pro g Maus	Konz. der Susp.	Anz.d. verw. Tiere	Ges.z.MW. d.Normal- versuche	Dschn. Abw. davon	Ges.z.MW. d.Arzneim. Abw. versuche	Dschn. Abw. davon	Relat. Motil. i.A.v. i.Arzneim.v.	Motilitäts- veränderung
		%		%	%	%	%	%	%
a) Peri- ston	0,01 ml		11	898	± 43	675	± 38	75,1	- 24,9
	0,01 ml		c) (10)	719	± 30	689	± 39	95,8	- 4,2
b) BaSO ₄ puriss.	100,0 γ	1,0	10	793	± 56	667	± 34	84,1	- 15,9
Allyl- isoprop. acetyl- harnst.	0,1 γ 1,0 γ 10,0 γ 100,0 γ 100,0 γ	0,001 0,01 0,1 1,0 1,0	10 10 10 10 c) (7)	1388 1461 1156 1943 2244	± 52 ± 40 ± 36 ± 52 ± 43	1202 1128 892 2156 1419	± 49 ± 29 ± 66 ± 76 ± 80	86,6 77,2 77,1 110,9 63,2	- 13,4 - 22,8 - 22,9 + 10,9 - 36,8

a) Kontrollversuch mit Periston: Im 1. (Normalversuch) und im 2. Versuch (Arzneimittelver- such) wurde den Tieren Periston intraperitoneal injiziert.

b) Kontrollversuch mit Bariumsulfat: Im 1. Versuch (Normalversuch) wurde den Tieren Peri- ston, im 2. Versuch (Arzneimittelversuch) BaSO₄ in Periston suspendiert i.p. injiziert, um die Auswirkung eines i.p. mit einem praktisch unlöslichen Stoff gesetzten Depots auf die Versuchsergebnisse zu prüfen.

c) Die Versuchsergebnisse in den so bezeichneten Reihen in dieser und der folgenden Tabel- le werden für wahrscheinlich richtiger gehalten als die in der jeweils darüber stehenden Reihe. Die untere Reihe geht aus der oberen hervor durch Elimination von wenigen Versu- chen mit Tieren, die sich im Vergleich zu den anderen abwegig verhielten. Die in der Auswertung weiterhin verbliebene Anzahl von Versuchstieren steht in Klammern.

SEDATIVE Wirkung nach intraperitonealer Injektion an weißen Mäusen

Präp.	Dosis	Konz. der Susp.	Anz.d. verw. Tiere	Ges.z.MW. d.Normal- versuche	Dschn. Abw. davon	Ges.z.MW. d.Arzneim. versuche	Dschn. Abw. davon	Relat. Motilitäts- veränderung i.A.v. i.Arzneim.v.
Kennz.	Y/g	%			%		%	%
II	0,1	0,001	10	1963	± 33	1108	± 58	56,4 - 43,6
	1,0	0,01	10	2093	± 56	780	± 57	37,2 - 62,8
	10,0	0,1	10	1542	± 39	1698	± 68	110,1 + 10,1
	10,0	0,1	c) (8)	1617	± 42	1284	± 65	79,4 - 20,6
	100,0	1,0	10	1293	± 38	1335	± 57	103,2 + 3,2
	100,0	1,0	c) (7)	1278	± 42	856	± 47	66,9 - 33,1

SEDATIVE Wirkung nach subkutaner Injektion an weißen Mäusen

II	0,1	0,001	10	1001	± 33	963	± 36	96,2 - 3,8
	1,0	0,01	10	1860	± 43	1048	± 33	56,3 - 43,7
	10,0	0,1	10	1525	± 30	834	± 67	54,7 - 45,3
	100,0	1,0	10	1384	± 36	1260	± 39	91,0 - 9,0
	100,0	1,0	c) (7)	1510	± 29	1011	± 37	66,9 - 33,1
	1000,0	5,0	11	1285	± 39	826	± 61	64,3 - 35,7
	1000,0	5,0	c) (9)	1279	± 43	551	± 45	43,1 - 56,9

c) s. Tabelle 6

Tabelle 8

SEDATIVE Wirkung nach intraperitonealer Injektion an weißen Mäusen

Präp.	Dosis	Konz. der Susp.	Anz.d. verw. Tiere	Ges.z.MW. d.Normalversuche	Dschn. Abw. davon	Ges.z.MW. d.Arzneim. Abw. versuche	Relat. Motil. i.A.v.	Relat. Motil. veränderung i.Arzneim.v.
Kennz.	Y/g	%			%	%	%	%
III	0,1	0,001	10	1267	± 70	750	± 57	59,2
	1,0	0,01	10	1349	± 72	631	± 44	46,7
	10,0	0,1	10	1218	± 71	520	± 45	42,7
	100,0	1,0	10	1646	± 34	266	± 53	16,1
IV	0,1	0,001	10	859	± 54	592	± 49	68,9
	1,0	0,01	11	772	± 49	381	± 28	49,3
	10,0	0,1	10	1506	± 62	736	± 65	48,8
	100,0	1,0	10	1708	± 49	756	± 68	44,2
V	0,1	0,001	10	806	± 55	743	± 50	92,2
	1,0	0,01	10	644	± 69	670	± 36	104,0
	10,0	0,1	10	1197	± 57	797	± 39	66,5
	100,0	1,0	11	933	± 45	467	± 34	50,0
								- 40,8
								- 53,3
								- 57,3
								- 83,9
								- 31,1
								- 50,7
								- 51,2
								- 55,8
								- 7,8
								+ 4,0
								- 33,5
								- 50,0

Anmerkung: Die für Stoff III und die pharmakologischen Vergleichssubstanzen Natrium diäthylbarbituricum sowie Allylisopropylacetyltharnstoff bei der Dosis 100 Y/g gegebenen sedativen Wirkungen dürfen nicht mehr als echte sedative Wirkungen gewertet werden, da bei dieser Dosis bereits bei einzelnen Tieren Ataxien als Ausdruck der beginnenden hypnotischen bzw. nar- kotischen Wirkung auftraten.

Abb. 2 Sedative Wirkung nach subkutaner Injektion an weißen Mäusen.

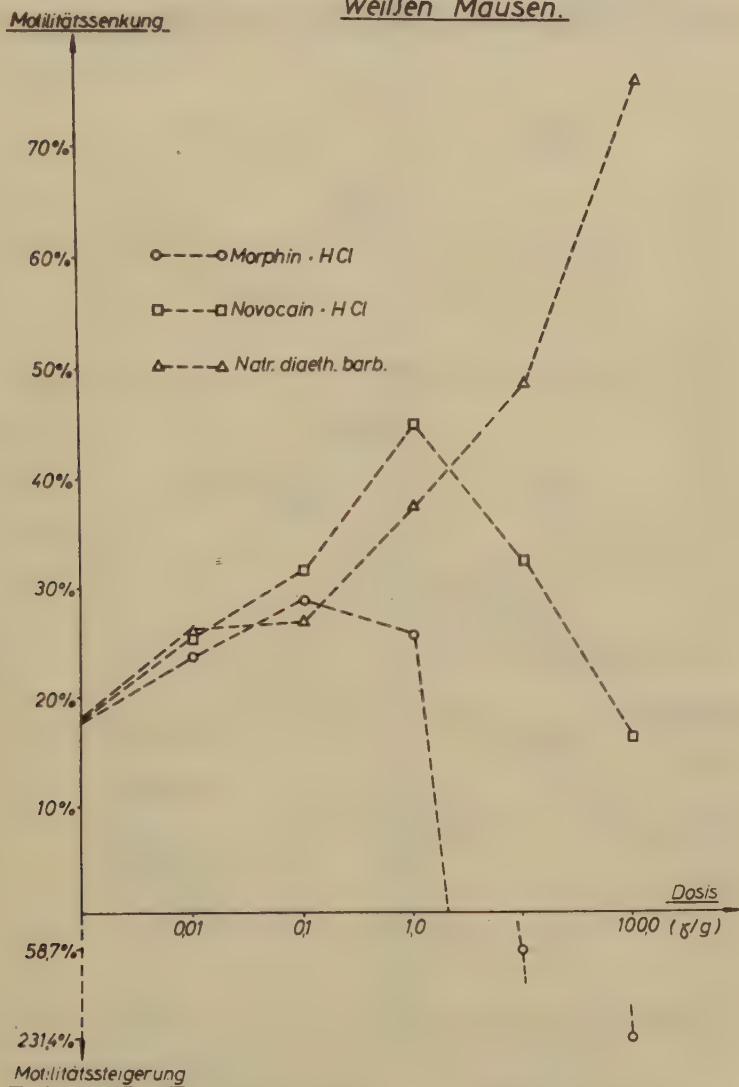


Abb 2a Zeitlicher Ablauf der Wirkung von Morphin·HCl s.c.

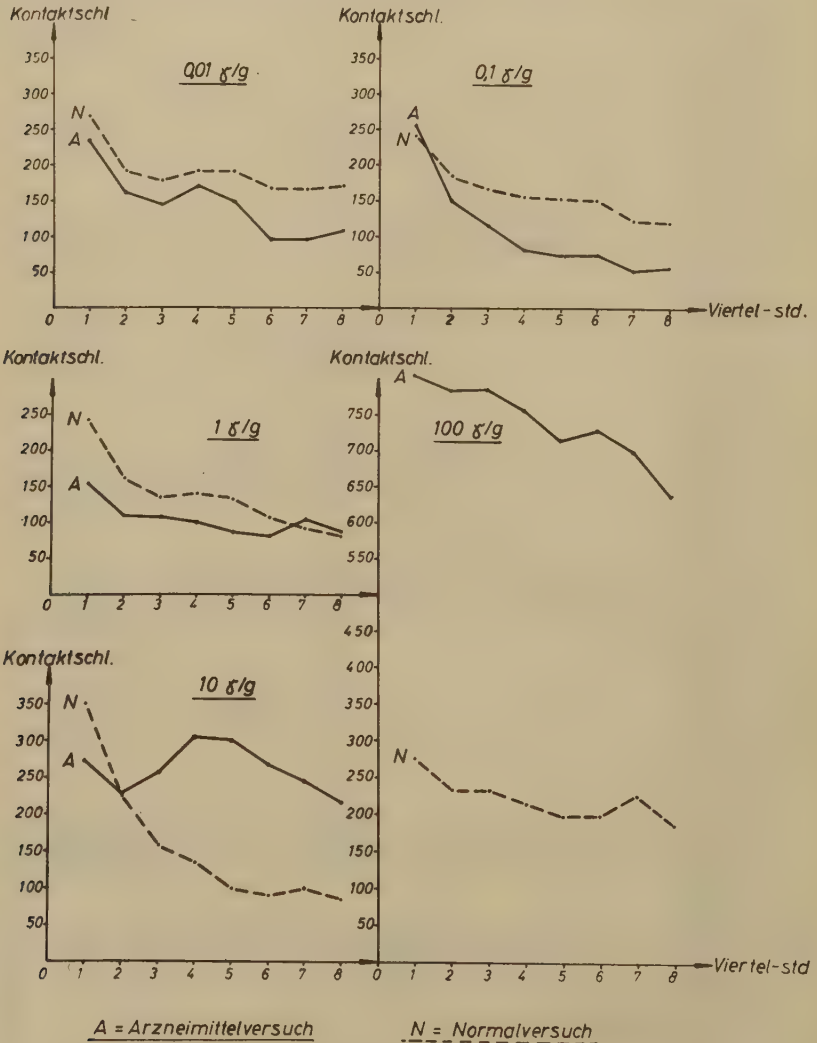


Abb 2b Zeitlicher Ablauf der Wirkung von Novocain · HCl S.C.

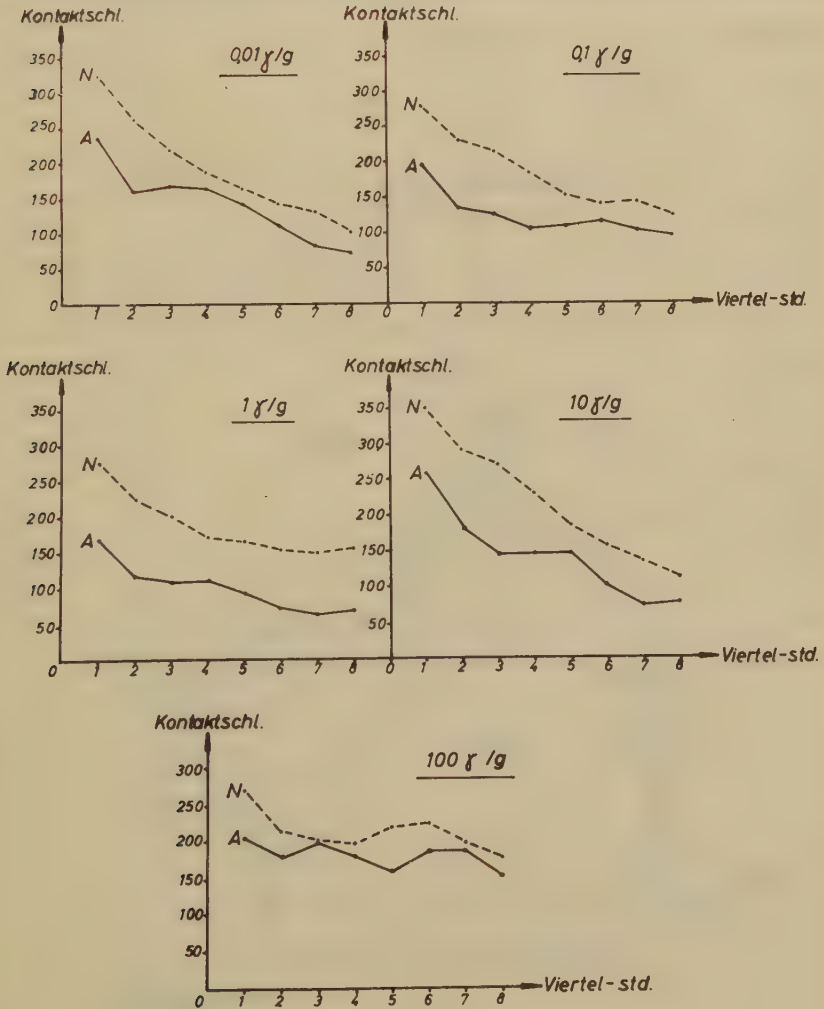


Abb 2c Zeitlicher Ablauf der Wirkung von Natr. diaethylbarbituric s.c.

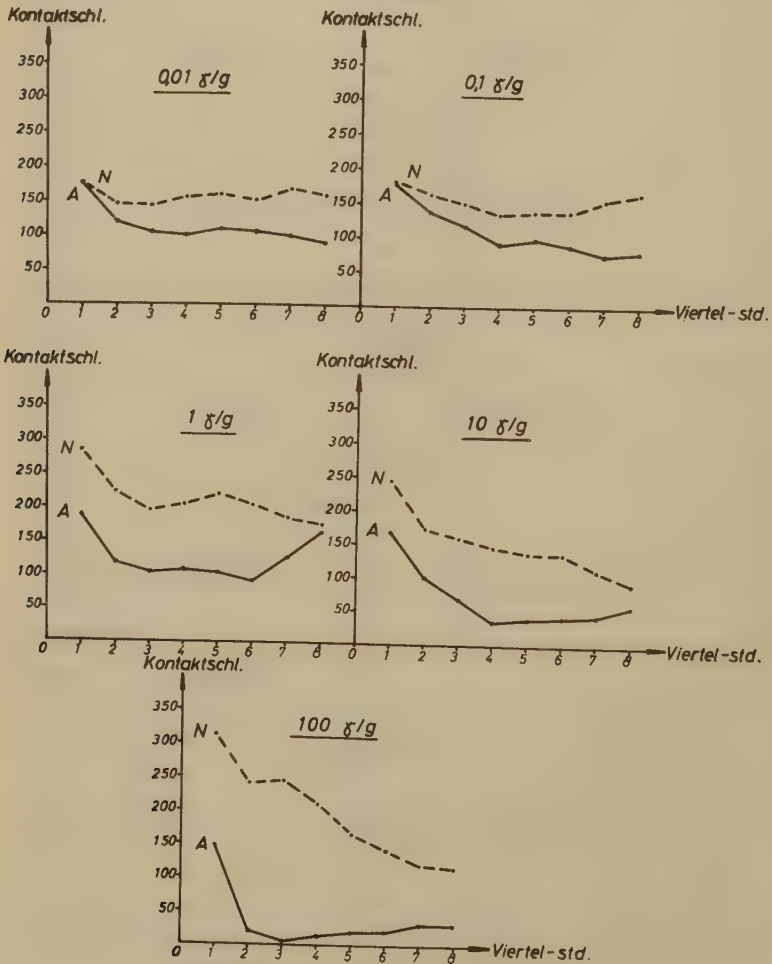


Abb. 3 Sedative Wirkung der Alkaminester-Hydrochloride nach subkutaner Injektion an weißen Mäusen.

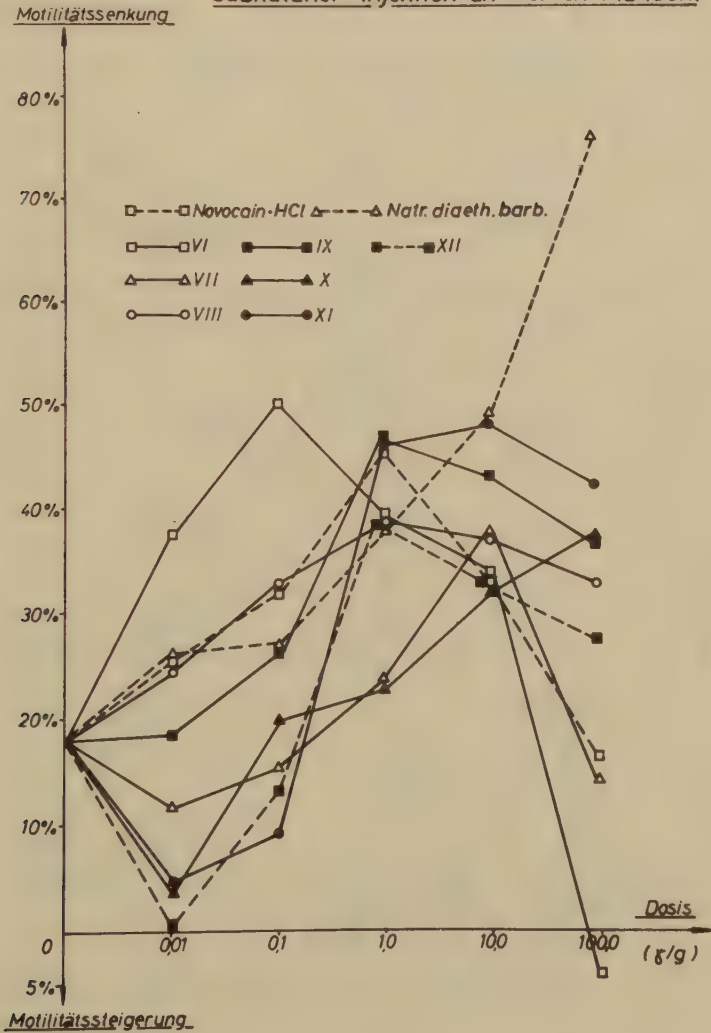


Abb 3a Zeitlicher Ablauf der Wirkung von VT s.c.

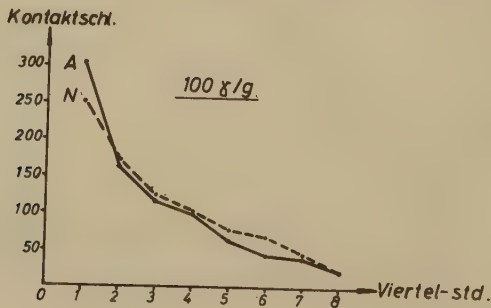
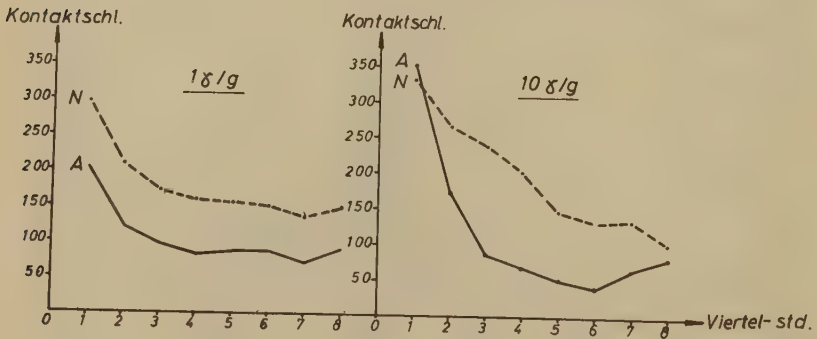
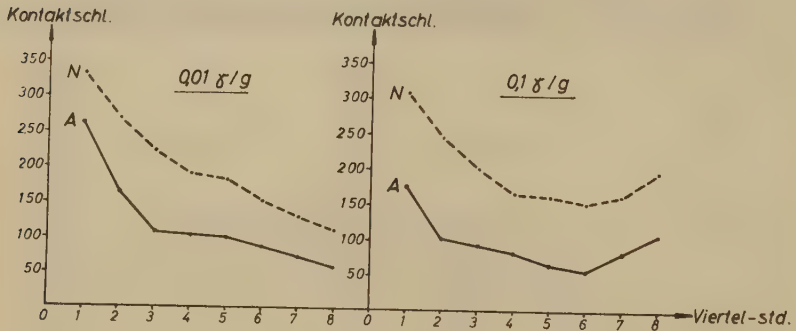


Abb. 4 Sedative Wirkung des Amids und der Ureide
nach intraperitonealer Injektion an weißen Mäusen.

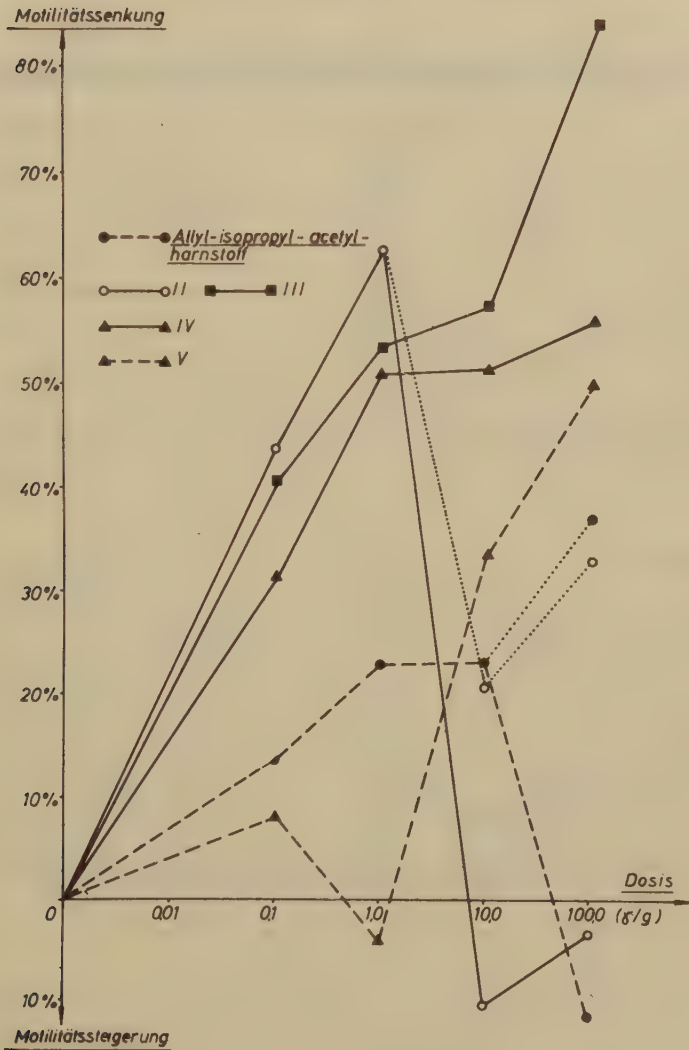


Abb. 4a Zeitlicher Ablauf der Wirkung von Allyl-isopropyl-acetylharnstoff i.p.

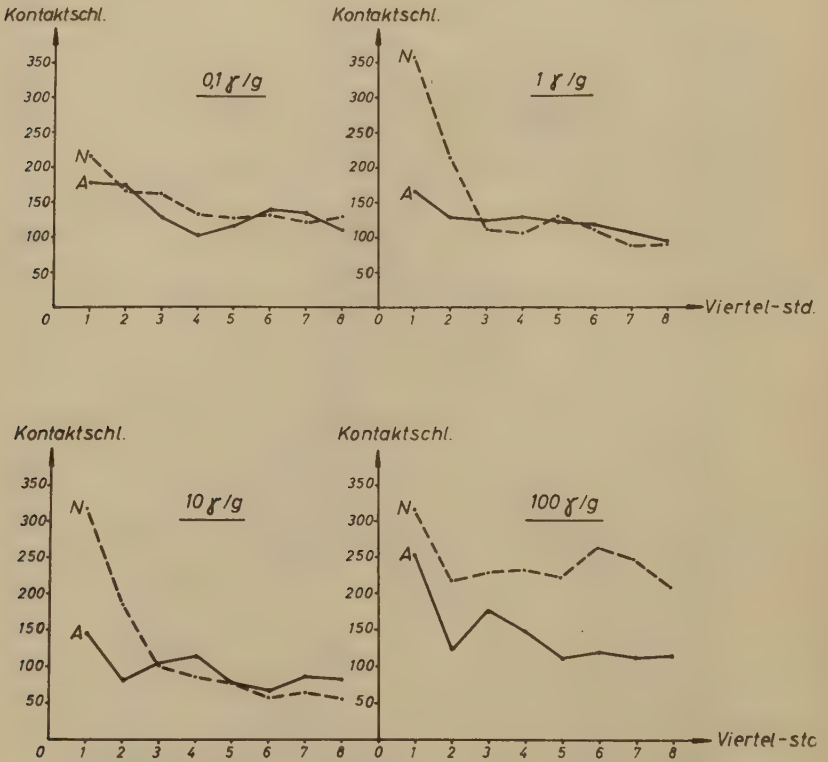


Abb. 4b Zeitlicher Ablauf der Wirkung von $\overline{IV}$ i.p.

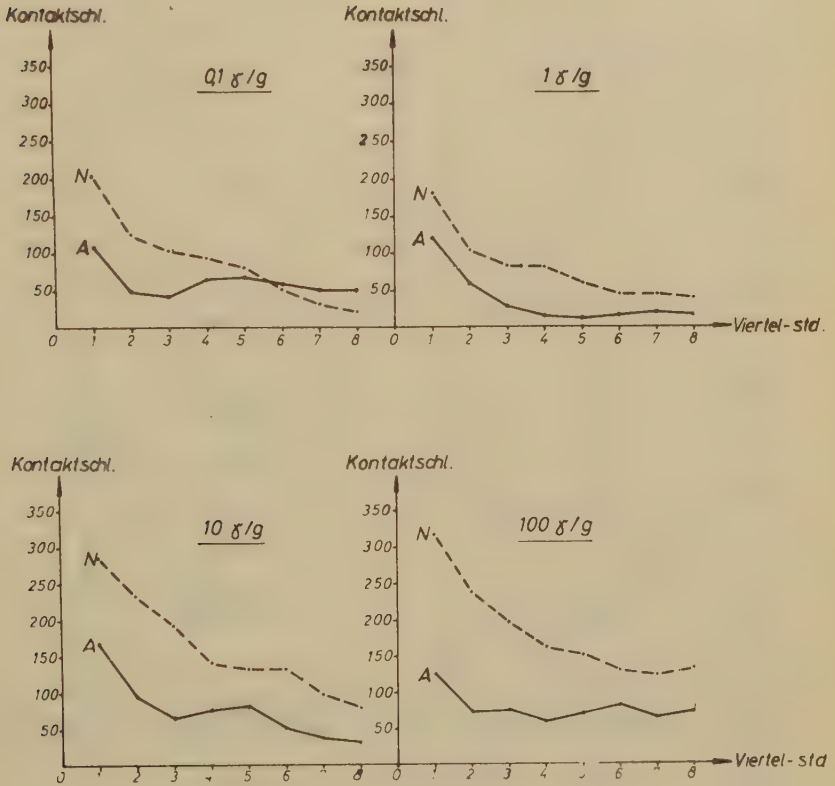


Abb. 5 Sedative Wirkung an weißen Mäusen.

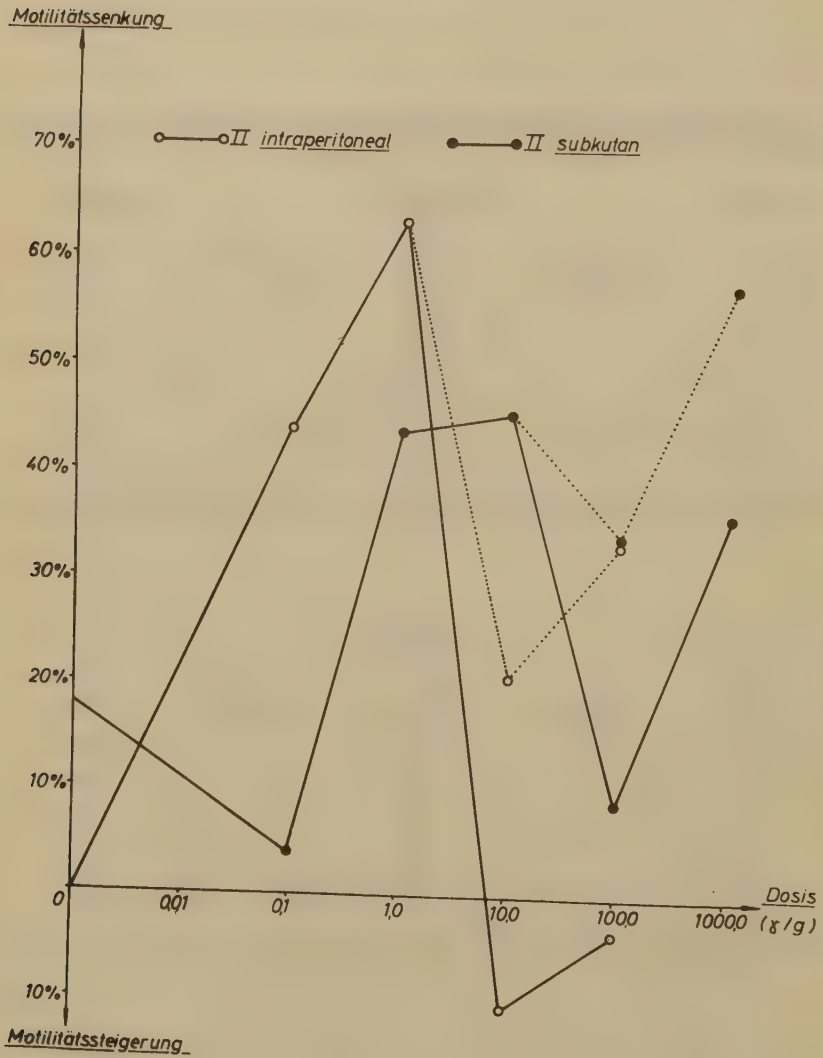
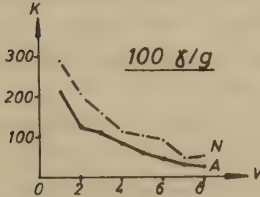
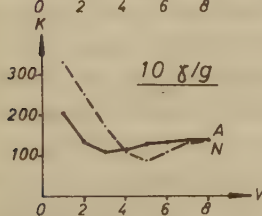
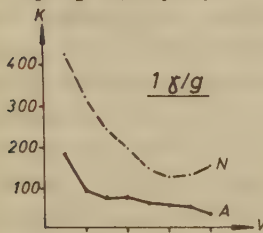
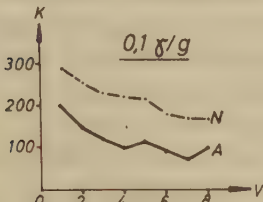
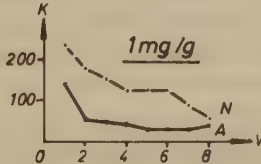
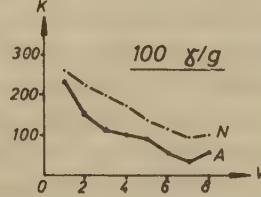
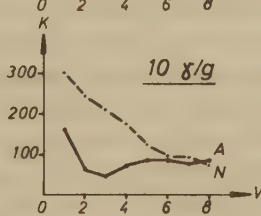
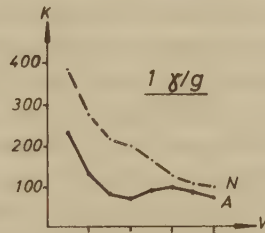
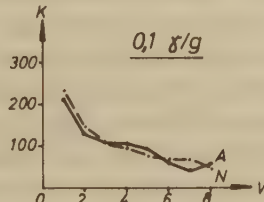


Abb. 5a Zeitlicher Ablauf der Wirkung von II

nach intraperitonealer Injektion



nach subkutaner Injektion



2. Hypnotische Wirkung

a) Methodik:

Bei der Prüfung der hypnotischen Wirkung von Pharmaka gehen die meisten Autoren von der Tatsache aus, daß die Hypnotika in hohen Dosen Narkotika sind. Sie untersuchen daher die relativen narkotischen Wirkungsstärken und schließen daraus auf entsprechende hypnotische Wirkungen. Da es in der vorliegenden Arbeit aber darauf ankam, echte hypnotische Wirkungen zu messen und diese gegen evtl. narkotische Wirkungen abzugrenzen, wurde eine Methode angewandt, die dies tatsächlich erlaubt. Das ist die von HONDELINK (59) genau beschriebene Methode der Bestimmung der Schlafmittelwirkung an Finken^{a)}. In der vorliegenden Arbeit wurden Reisfinken (*Padda oryzivora* (L.)) als Versuchstiere verwandt. Diese Vögel sind sehr lebhaft. Im Wachzustand sind sie fast ständig in Bewegung. Sie hüpfen auf der Stange oder zwischen der Stange und dem Boden ihres Käfigs hin und her. Sie verharren nie lange Zeit auf einer Stelle, wenn sie nicht schlafen. Die Vögel schlafen nur auf der Stange des Käfigs. Ihre Körperstell- und Labyrinthreflexe erlauben ihnen, sich auch in tiefem Schlaf dort aufzuhalten (60). Werden die Vögel narkotisiert, dann erlöschen diese Stellreflexe (59), und die Tiere können sich nicht mehr auf der Stange halten. Sie fallen auf den Boden des Käfigs und bewegen sich dort ataktisch, schlafen dort, den Schwanz zusätzlich als Stütze benutzend, und liegen bei tiefer Narkose sogar auf der Seite oder auf dem Rücken.

Mit dieser Methode wurden die Körper der DAHMERSchen Synthesereihe untersucht, wobei bekannte Stoffe, nämlich Acidum und Natrium diäthylbarbituricum, Allylisopropylacetylharnstoff (Sedormid), Neodorm (Äthylisopropyl- α -bromacetamid), Novonal (Diäthylallylacetamid) und Novocain als Vergleichssubstanzen dienten.

- a) Auf die Bedeutung der HONDELINKschen Versuchsanordnung für die Testung von Hypnotika wurde von PISKER (Bamberg) auf der 3. Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft am 9. April 1962 in Mainz erneut hingewiesen.

Die Versuche wurden in Käfigen von der Größe 23 x 39 x 26 cm durchgeführt. Die Stange und der Boden dieser Käfige waren an ihrem einen Ende an einer beweglich gelagerten Achse befestigt; ihr anderes Ende ruhte auf den Luftpolstern von Marey-Kapseln, die durch Schläuche mit je einer zweiten Marey-Kapsel verbunden waren, welche auf der Membran den Schreibhebel trug, der auf einer beruhten Kymographion-Trommel schrieb. Auf diese Weise wurden die Bewegungen der Vögel auf der Stange oder auf dem Boden des Käfigs getrennt aufgezeichnet: Waren die Finken wach, registrierten beide Schreibhebel (Stange und Boden) rasch hintereinander Bewegungen, weil die Vögel sehr häufig auf der Stange oder dem Boden des Käfigs sich bewegten und hin und her hüpfen. Schließen sie, blieben beide Hebel in Ruhe. Das Aufwachen der Tiere war daran zu erkennen, daß der Stangenhebel anfang, sich zu bewegen, weil die Tiere auf der Stange sitzend unruhig wurden. Kamen die Tiere aber in Narkose, fing der Bodenhebel an, Bewegungen aufzuzeichnen, weil die Vögel von der Stange herunterfielen und gelegentliche ataktische Bewegungen ausführten. Um die nötige Versuchszeit von 11 - 13 Stunden auf einer Kymographion-Trommel über Nacht zur Aufzeichnung zu bringen, war die Umlaufgeschwindigkeit des Kymographions so eingestellt, daß in einer Stunde 35 mm auf der Trommel beschrieben wurden. Auf einer Kymographion-Trommel wurden die Bewegungen von zwei Käfigen, in denen jeweils ein Vogel saß, registriert. Es waren also gleichzeitig vier Schreibhebel an die Trommel angelegt. Selbstverständlich konnte die Versuchsanordnung beliebig vervielfältigt werden, so daß gleichzeitig 4, 6 oder mehr Vögel untersucht wurden.

Bei unvorbehandelten Vögeln, die einen normalen, durch den Wechsel von Tag und Nacht (hell und dunkel) bedingten (61), monophasigen (SZYMANSKY (62)) Wach- und Schlafrythmus haben, lassen sich nur mit relativ hohen Dosen von Hypnotika Wirkungen erzielen (59). Auch liegt dann die Dosis hypnotica nur wenig unter der Dosis narkotica oder fällt sogar mit dieser zusammen. Deshalb wurden die Tiere, bevor sie in den Versuch genommen wurden, polyphasig gemacht, d.h. sie wurden drei Tage und drei Nächte in einem hell erleuchteten Raum gehalten. Sie kamen so

in den Zustand von Müden, die durch irgendwelche Reize, hier Lichtreize (63), am Schlafen gehindert werden. Infolge Übermüdung schliefen sie von Zeit zu Zeit doch ein, wurden aber bald wieder durch die Lichtreize geweckt. So entstand ein ziemlich regelmäßiger Wechsel von kurzen Wach- und Schlafperioden. Hypnotika konnten nun in der vierten Nacht, wenn die Vögel in einem ebenfalls hell erleuchteten, nach außen abgedunkelten Raum in den Versuch genommen wurden, in geringeren Dosen als bei monophasigen Vögeln die Schlafperioden erheblich verlängern, indem unter dem Einfluß der Schlafmittel die Schwelle für die weckenden und wachhaltenden Reize, insbesondere Lichtreize, erhöht wurde (64).

HONDELINK (loc. cit.) ließ nur in einem der beiden Käfige einer Apparatur die Bewegungen eines mit Pharmaka behandelten Vogels schreiben. In den anderen Käfig setzte er einen unbehandelten Kontrollvogel, der aber auch polyphasig war. In Abweichung hiervon wurden in der vorliegenden Arbeit zur gleichen Zeit nur mit gleichen oder annähernd gleichen Dosen des gleichen Pharmakons behandelte Vögel in den Versuch genommen. Vorversuche hatten nämlich gezeigt, daß der unbehandelte Kontrollvogel oft den verlängerten Schlaf des behandelten Vogels störte, woraus zu folgern war, daß die in gleicher Weise injizierten Vögel sich weniger gegenseitig in ihrem Verhalten beeinträchtigen würden. Die notwendigen Kontrollversuche wurden von Zeit zu Zeit in der Weise durchgeführt, daß die Bewegungskurven polyphasiger Tiere, denen entweder gar nichts oder nur der Pharmakonträger injiziert worden war, aufgenommen wurden. Aus einer hinreichend großen Anzahl solcher Versuche ließ sich die Vergleichsbasis zu den Ergebnissen der Pharmakonversuche gewinnen. Auch wurde die Bewegung der Vögel schon vor jedem Applikationsversuch am vierten Tage ihrer Polyphasigkeit tagsüber mehrere Stunden registriert, um festzustellen, ob sie wirklich polyphasig geworden waren und die dafür typische Periodizität zwischen Wachzustand und Schlafzustand aufwiesen. So konnten Vögel von atypischem Verhalten von vornherein aus dem Versuch ausgeschlossen werden.

Zwischen 20 und 23 Uhr am Abend wurden den Tieren die zu untersuchenden Substanzen appliziert. Sie wurden dann die ganze

Nacht über (11 - 13 Stunden) in dem hell erleuchteten Raum allein gelassen.

Sämtliche Pharmaka wurden grundsätzlich intramuskulär in den Musculus pectoralis major, und zwar meistens in den rechten, injiziert. Dabei wurde der Vogel in der linken Hand gehalten. Daumen und Zeigefinger fixierten den Kopf. Der Daumen schob gleichzeitig den Flügel zurück, so daß der Muskel frei lag. Der Mittel- und der Ringfinger fixierten den Rumpf des Vogels, der kleine Finger die Beine.

Die Injektion wurde mittels einer Tuberkulinspritze vorgenommen, die eine genaue Dosierung erlaubte. Die Konzentrationen wurden so gewählt, daß nie mehr als 0.3 ml injiziert wurden. Die schwerlöslichen Stoffe (Amid, Ureide, Acidum diäthylbarbituricum, Allylisopropylacetylarnstoff, Novonal, Neodorm) wurden in Periston suspendiert gegeben. Die Suspension wurde jeweils kurz vor der Applikation in einem Achatmörser frisch bereitet. Die sehr gut löslichen Alkaminester-Hydrochloride und Vergleichssubstanzen (Natrium diäthylbarbituricum, Novocain) wurden der Einheitlichkeit halber auch in Periston gelöst appliziert. Die Substanzmengen zur Bereitung der Suspensionen bzw. Lösungen wurden auf der analytischen Waage abgewogen. Die Lösungen wurden durch Kanülen Nr. 18 x 11 injiziert, die Suspensionen durch Kanülen Nr. 12 x 11, 14 x 11 oder 16 x 11.

Die Dosierung erfolgte absolut (pro Tier) und nicht pro Gramm Tier, da die Vögel in ihrem Gewicht nur wenig voneinander abwichen. 113 Wägungen von Vögeln ergaben ein mittleres Gewicht von 24.4 ± 1.2 g.

Es war zunächst versucht worden, die Pharmaka peroral mittels einer Tuberkulinspritze und einer stumpf gefeilt Kanüle Nr. 1 zu applizieren. Obwohl die Flüssigkeit weit hinten in den Rachen geträufelt worden war, und ihre Menge nie mehr als 0.1 ml betrug, spritzten die Vögel nach der Applikation durch heftige Bewegungen des Kopfes oft einen Teil davon wieder von sich. Diese Applikationsweise erschien deshalb zu ungenau und wurde zu Gunsten der Injektionsmethode fallen gelassen. Lediglich eine Versuchsreihe mit peroraler Anwendung von Natrium diätylbarbi-

turicum wurde zum Vergleich durchgeführt und in die Tabellen und Abbildungen mit aufgenommen.

Nach Abschluß des Versuches wurden die Tiere 4 - 8 Tage unter normalen physiologischen Bedingungen belassen, ehe sie dann wieder zur Vorbereitung auf einen weiteren Versuch unter dauernde Beleuchtung gesetzt wurden. Während der Normaltage wurde den Vögeln unter das Körnerfutter gemischt 'Vigantol für Tiere' gegeben. Das Trinkwasser enthielt während dieser Zeit 'Chinosol', um das Auftreten und die Verbreitung der häufigen Vogelkrankheiten (Durchfall, Diphtherie etc.) zu vermeiden. Wurden trotzdem einer der Vögel oder mehrere krank, dann wurde allen Tieren, die nicht im Versuch oder in Vorbereitung zum Versuch waren, anstelle des Chinosols 'Eleudron für Geflügel' oder 'Aureomycin' in das Trinkwasser gegeben.

Während HONDELINK (loc. cit.) die Dosis hypnotica minima und die Dosis narkotica minima zueinander ins Verhältnis setzte, erfolgte die Auswertung der vorliegenden Versuche in der Weise, daß die jeweils größte ununterbrochene Ruhedauer eines Vogels während des ganzen Versuches gemessen wurde. Vereinzelte kleinere Ausschläge des Schreibhebels der Stange, die wohl durch Juckbewegungen des Vogels während des Schlafes entstanden waren, wurden dabei außer acht gelassen. Weiterhin wurde die Zeit von der Applikation bis zum Eintritt dieser "Größten Ruhedauer" gemessen. Wenn Narkose eintrat, wurde keine "Größte Ruhedauer" und auch nicht die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung festgestellt, sondern lediglich die Tatsache der Narkose notiert. Traten Krämpfe auf, die ja meist unmittelbar nach der Injektion sich zeigten und bald verschwanden, konnte trotzdem die "Größte Ruhedauer" und die Zeit bis zu deren Eintritt gemessen werden. Wenn alle oder die meisten der mit einer Dosis eines Pharmakons behandelten Tiere Narkose oder Krämpfe zeigten, wurde keine höhere Dosis des Pharmakons mehr appliziert.

Eine Dosis einer Substanz wurde in der Regel sechs verschiedenen Vögeln gegeben. Aus den Ergebnissen der sechs Versuche wurde jeweils der mittlere Wirkungswert einer Dosis bestimmt, und die durchschnittliche Abweichung von diesem Mittelwert er-

rechnet (65). Die Mittelwerte der "Größten Ruhedauer" samt den zugehörigen Abweichungen und die Mittelwerte der bis zum Eintritt der "Größten Ruhedauer" verstreichenden Zeit samt den zugehörigen Abweichungen sind in den Tabellen 9 - 19 verzeichnet. Da gesetzmäßige Dosisabhängigkeiten aber nur für die "Größte Ruhedauer" zu ermitteln waren, wurde die kurvenmäßige Darstellung auf die Abhängigkeit der Mittelwerte der jeweiligen "Größten Ruhedauer" von der Pharmakondosis beschränkt (s. Abbildungen 6 - 8).

b) Versuchsergebnisse:

Die Ergebnisse, die bei der Prüfung der DAHMERSchen Körper auf hypnotische Wirkung erhalten wurden, lassen sich ähnlich wie bei der sedativen Wirkung den zwei Stoffgruppen entsprechend, in die diese Syntheseprodukte zerfallen, aufgliedern.

Als Vergleichssubstanz für die alkaloidischen Körper wurde hier nur das Novocain, für die amidischen Körper Acidum und Natrium diäthylbarbituricum, Allylisopropylacetylharnstoff, Neodorm und Novonal benutzt.

Betrachtet man zunächst die Effekte, die mit den V e r g l e i c h s s u b s t a n z e n erzielt wurden, so wird Folgendes erkennbar: Bei den amidischen Körpern (Tabellen 10 - 12 sowie Abbildung 6) wurde grundsätzlich eine mit steigender Dosis mehr oder minder gesetzmäßig ansteigende hypnotische Wirkung beobachtet. Die einzelnen Kurven unterscheiden sich voneinander nur durch die Steilheit des Anstiegs.

Bei der alkaloidischen Vergleichssubstanz, dem Novocain (Tabelle 19 und Abbildung 8), dagegen fehlte die mit fortschreitender Dosis sich verlängernde hypnotische Wirkung. Im Gegenteil, die Kurve sank nach einem zu beobachtenden Maximum mit steigender Dosis wieder ab. Verglichen mit dem Effekt bei den amidischen Vergleichssubstanzen war dieses Maximum niedrig.

Im einzelnen zeigt der Kurvenverlauf der verschiedenen amidischen Vergleichssubstanzen (Abbildung 6) bei intramuskulärer Injektion in Periston Folgendes: Den steilsten Kurvenan-

stieg besitzt Natrium diäthylbarbituricum. Fast ebenso steil liegt aber auch die Kurve des Acidum diäthylbarbituricum; dann folgt der Allylisopropylacetylharnstoff, wenn man den Ablauf der gesamten Kurve betrachtet. Neodorm scheint zwar in den niederen Dosen dem Allylisopropylacetylharnstoff etwas überlegen; die Kurve fällt aber bei den beiden höchsten Dosen, die geprüft werden konnten, energisch ab. Höhere Dosen des Neodorms zu prüfen, war deshalb unmöglich, weil dann schon Narkose eintrat. Ob es sich freilich bei dieser Narkose um eine echte narkotische Wirkung des Neodorms oder um die von GIRNDT (66) beobachtete muskelrelaxierende Wirkung handelt, durch die die meisten Vögel schon bei der Dosis 1.5 mg genötigt waren, den Boden aufzusuchen, bleibt dahingestellt. Nimmt man an, daß sich tatsächlich zwischen die hypnotische Wirkung und die narkotische des Neodorms die muskelrelaxierende als charakteristische Phase einschiebt, so wäre der Wirkungsabfall bei 1.5 mg wahrscheinlich damit zu erklären, daß die wenigen Tiere, die sich noch auf der Stange halten konnten und die den gezeichneten Punkt lieferten, durch Gegenregulation frühzeitig das Bild des Schlafes unterbrachen. Unter diesem Gesichtspunkt würde das Absinken der Kurve nicht etwa als erregende Wirkung zu deuten sein. Novonal (Tabelle 12) konnte überhaupt nicht kurvenmäßig verwertet werden, da schon bei kleinsten Dosen narkotische Wirkungen in Erscheinung traten. Auch hierbei konnte es sich um die beschriebene (66), frühzeitige muskelrelaxierende Wirkung oder auch um eine echte narkotische Wirkung handeln.

Natrium diäthylbarbituricum, das außerdem noch in wässriger Lösung peroral und in Physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär appliziert wurde, läßt den Einfluß der Applikationsweise und des Injektionsmilieus auf die Versuchsergebnisse erkennen. Bei peroraler Darreichung verläuft die Kurve des Natrium diäthylbarbituricum wesentlich flacher als bei parenteraler Darreichung. Dieses Faktum findet seine natürlichste Erklärung in der bekannten Tatsache, daß die Resorptionsgeschwindigkeit nach peroraler Gabe relativ am kleinsten ist. Bei der intramuskulären Applikation von Natrium diäthylbarbituricum in Physiologischer Kochsalz-

lösung ist bemerkenswert, daß die Kurve bei höheren Dosen nicht mehr recht mit steigender Dosis ansteigen will. Das könnte seinen Grund darin haben, daß das stark alkalische Milieu der Lösung bei höheren Konzentrationen von Natrium diäthylbarbituricum in der Injektionsflüssigkeit gewebsverändernd und damit resorptionsbehindernd wirkte. Im übrigen zeigte sich in bezug auf die Dosis von Natrium diäthylbarbituricum, die in Physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär und in Wasser per os Schlaf oder Störung der Stellreflexe hervorruft, gute Übereinstimmung mit den Angaben von HONDELINK (59) und DOST (67).

Von den amidischen DAHMERSchen Körpern (Tabel-
len 13 und 14 sowie Abbildung 7) ähneln Stoff III und IV in ihrer Wirkungsweise den hypnotischen Vergleichssubstanzen, d.h. sie besitzen eine mit steigender Dosis ansteigende Wirkung. Der Unterschied gegenüber den Vergleichssubstanzen liegt vor allem in der Wirkungsstärke. Das heißt: um mit diesen Stoffen entsprechende hypnotische Wirkungen zu erzielen, bedurfte es wesentlich höherer Dosen als bei den Vergleichssubstanzen. Darum mußte in Abbildung 7 der Maßstab auf der Abszisse wesentlich verkleinert werden. Die Kurve des zum Vergleich eingezeichneten Sedormids verläuft daher auch viel steiler als in Abbildung 6. Substanz II wirkt insofern atypisch, als sie nach anfänglicher dosenabhängiger hypnotischer Wirkung einen starken Abfall der Dosis-Wirkungskurve mit weiterer Dosensteigerung zeigt. Dieser Abfall kommt dadurch zustande, daß bei diesem Stoff schon frühzeitig narkotische Erscheinungen beobachtet wurden. Ganz atypisch verhielt sich Körper V. Bei ihm war mit keiner der geprüften Dosen eine nennenswerte hypnotische Wirkung zu erzielen. Es traten aber auch bei den hohen Dosen keinerlei narkotische Wirkungen ein. Die möglichen Gründe für diese Sonderstellung von Körper V werden später erörtert.

Die alkaloidischen Stoffe der DAHMERSchen Reihe verhalten sich grundsätzlich anders als die amidischen. Bei keinem dieser Stoffe konnte eine mit steigender Dosis gesetzmäßig ansteigende hypnotische Wirkung gefunden werden (s. Tabellen 15 - 19 sowie Abbildung 8).

Man könnte geneigt sein, diese ganze Kurvenschar als Streuungen um eine Parallele zur Abszisse anzusehen, die nicht viel höher läge, als dem Wert der Normalversuche bzw. Peristonversuche entspricht. Mißt man aber dennoch den geringen Ausschlägen, die gefunden wurden, einige Bedeutung bei, so ähneln diese Kurven alle der Wirkung des Novocains, d.h. bei allen Stoffen wurde grundsätzlich zunächst ein geringes Ansteigen der Kurven bis zu einem Maximum und dann wieder ein Absinken gefunden. Die einzelnen Stoffe unterscheiden sich untereinander dann nur durch die Dosis, bei der dieses geringfügige Maximum auftritt; am frühesten bei Körper VI, es folgen Substanz VII und VIII sowie Novocain, dann die Substanzen IX, X, XI und XII. Summarisch läßt sich aus den Versuchsergebnissen mit den alkaloidischen Stoffen folgern, daß die in ihnen steckende erregende Wirkung die hypnotische Wirkung weitgehend oder gar vollständig unterdrückt. Dabei scheinen die Apocamphancarbonsäurederivate den Hexahydrocuminsäurederivaten überlegen zu sein, insofern als bei diesen die erregende Wirkung und auch die Krämpfe bei kleineren Dosen eintraten als bei den Hexahydrocuminsäurederivaten.

Da der Maßstab für die hypnotische Wirkung der DAHMERSchen Stoffe die Verlängerung der "Größten Ruhedauer" bei den polyphasig gemachten Reisfinken gegenüber der Norm war, mußte diese Norm möglichst exakt festgelegt werden. Dabei konnte man als Norm die "Größte Ruhedauer" der Tiere betrachten, denen überhaupt nichts eingegeben worden war. Oder man konnte als Norm die "Größte Ruhedauer" der Tiere ansehen, die nur den Arzneimittelträger (Periston, Physiologische Kochsalzlösung, Wasser) ohne zugesetztes Pharmakon in derselben Weise appliziert bekommen hatten wie die Tiere in den Arzneimittelversuchen. Da, wie in der Methodik erwähnt, fast alle Stoffe in Periston suspendiert oder gelöst intramuskulär appliziert wurden, wurde auch der größte Teil der Normalversuche entweder ohne jede Applikation oder mit intramuskulärer Injektion von im Durchschnitt 0.2 ml Periston durchgeführt (s. Tabelle 9). Die "Größte Ruhedauer" bei den 78 Tieren ohne jede Applikation betrug im Mittel 1 h 18 min, bei den 77 Peristontieren 1 h 33 min. Fast alle Kurven in den Abbildungen 6,

7 und 8 wurden auf den Peristonwert von 1 h 33 min. als Ausgangswert bezogen. Man kann aber im Zweifel darüber sein, ob es nicht richtiger wäre, sie auf den Normalwert ohne jede Applikation zu beziehen, da die geringe Veränderung, die der Peristonwert gegenüber dem Normalwert ohne Applikation zeigt, unter Umständen gar keine echte Verlängerung der Schlafphase durch Periston darstellt, sondern nur die Folge eines gewissen Unbehagens der Tiere auf Grund des intramuskulären Depots sein kann, das sie durch möglichstes Stillsitzenbleiben zu kompensieren trachteten, und das evtl. nach Arzneimittelzusatz wegfiel. Wären die Kurven auf den Normalwert ohne Applikation bezogen worden, so wären die initial aufgetretenen Senkungen und damit die Zweiphasigkeit der Kurven weggefallen. Bei einer ganz kleinen Zahl von Tieren wurde die "Größte Ruhedauer" nach intramuskulärer Injektion von Physiologischer Kochsalzlösung und nach peroraler Darreichung von Wasser zu 1 h 01 min. bzw. 1 h 06 min. ermittelt. Diese beiden Werte sind in Abbildung 6 als Normalwerte für die entsprechenden Arzneimittelversuche (intramuskuläre Injektion von Natrium diäthylbarbituricum in Physiologischer Kochsalzlösung und perorale Darreichung von Natrium diäthylbarbituricum in Wasser) benutzt worden. Ob die Norm wirklich dabei gegenüber den vorher besprochenen beiden Normen verändert ist, erscheint schon mit Hinblick auf die Tatsache der geringen Anzahl und die Streubreite der Versuche sehr fraglich.

In die Tabellen 9 - 19 ist außer der "Größten Ruhedauer" auch die mittlere Zeit, die bis zum Eintritt der "Größten Ruhedauer" verstrich, mit aufgenommen. Aus den niedergelegten Zahlen geht hervor, daß mit diesem Maßstab gemessen weder bei den Vergleichssubstanzen Allylisopropylacetylarnstoff und Neodorm noch bei den DAHMERSchen Körpern gesetzmäßige Resultate erhalten werden konnten. Lediglich bei der Diäthylbarbitursäure und ihrem Natriumsalz zeichnet sich eine Abhängigkeit in der Richtung ab, daß die mittlere Zeit bis zum Eintritt der "Größten Ruhedauer" mit steigender Dosis im allgemeinen absinkt. Aber auch hierbei wurde die Gesetzmäßigkeit da und dort scheinbar völlig unmotiviert durchbrochen. Es wurde deshalb darauf verzichtet, diesen

Maßstab zu einer näheren Charakterisierung der hier untersuchten Substanzen heranzuziehen.

Normalversuche an Reisfinken

Präparat	Appl. art	Dosis ml	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d."G.R."	Dschn. Abweichg. davon
Wasser	p.o.	0,1	6	1 h 06 min	± 21 min	5 h 06 min	± 103 min
0,9% NaCl	i.m.	0,2	3	1 h 01 min	± 02 min	3 h 35 min	± 61 min
Periston	i.m.	0,1	10	1 h 36 min	± 30 min	5 h 14 min	± 84 min
Periston	i.m.	0,2	10	1 h 27 min	± 27 min	5 h 35 min	± 95 min
Periston	i.m.	0,3	12	1 h 37 min	± 28 min	4 h 47 min	± 67 min
Periston	i.m.	0,2 +(i.D.)	77	1 h 33 min	± 24 min	6 h 09 min	± 124 min
Keine Applikation:			78	1 h 18 min	± 23 min		

*0,2 (i.D.) = Im Durchschnitt 0,2 ml, d.h. in den angeführten 77 Peristonversuchen mit 0,2 ml sind 45 Peristonversuche mit 0,2 ml Periston und weiterhin die darüber angeführten 10 mit 0,1 ml, die 10 mit 0,2 ml und die 12 Versuche mit 0,3 ml enthalten.

Tabelle 10

Hypnotische Wirkung an Reisfinken

Präp.	Dosis	Konz. der Susp.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d."G.R."	Dschn. Abweichg. davon	Bemerkungen
	mg	%						
Acid. diäth. barbi- turic.	0,5	0,5	6	1 h 27 min	± 21 min	4 h 00 min	± 46 min	
	1,0	0,5	6	2 h 17 min	± 59 min	3 h 04 min	± 101 min	
	1,5	0,5	6(8)	2 h 42 min	± 27 min	2 h 58 min	± 154 min	Narkose: 2
i.m.	2,0	1,0	5(6)	3 h 42 min	± 111 min	1 h 22 min	± 93 min	Narkose: 1
	2,5	1,0	1(6)	5 h 46 min		1 h 58 min		Narkose: 5
Allyl- isopr. acetyl- harnst.	0,5	0,5	5	1 h 15 min	± 20 min	2 h 57 min	± 48 min	
	1,0	1,0	5	2 h 12 min	± 44 min	2 h 21 min	± 70 min	
	2,0	2,0	6	2 h 38 min	± 60 min	3 h 06 min	± 111 min	
i.m.	3,0	2,0	4(6)	4 h 54 min	± 29 min	1 h 49 min	± 88 min	Narkose: 2
	4,0	2,0	0(4)					Narkose: 4

Die Anzahl der verwendeten Tiere in Klammern in dieser und den folgenden Tabellen schließt die Zahl derer ein, die nicht zur Mittelwertbildung herangezogen werden konnten, da bei ihnen Narkose eintrat oder ein anderer Hinderungsgrund vorlag.

Hypnotische Wirkung an Reisfinken

Präp.	Dosis	Konz. der Lösg.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d. "G.R."	Dschn. Abweichg. davon	Bemerkungen
	mg	%						
Natr. diäth. barbituric. in 0,9% NaCl i.m.	0,5 1,0 1,5 2,0 2,5 3,0	0,5 0,5 0,5 1,0 1,0 1,0	6 6 6 6 3 (6) 0 (2)	1 h 51 min 1 h 37 min 3 h 02 min 2 h 58 min 3 h 06 min	± 17 min ± 07 min ± 34 min ± 62 min ± 38 min	2 h 25 min 3 h 21 min 2 h 18 min 1 h 27 min 4 h 19 min	± 60 min ± 80 min ± 76 min ± 80 min + 163 min	Narkose: 3 Narkose: 2
Natr. diäth. barbituric. in Periston i.m.	0,5 1,0 1,5 2,0 2,5 3,0	0,5 0,5 0,5 1,0 1,0 1,0	7 6 7 (8) 7 (8) 4 (9) 0 (7)	2 h 04 min 2 h 46 min 2 h 31 min 4 h 21 min 5 h 20 min	± 29 min ± 33 min ± 34 min ± 55 min ± 98 min	3 h 06 min 3 h 10 min 2 h 12 min 1 h 21 min 0 h 38 min	± 62 min ± 107 min ± 84 min ± 89 min ± 38 min	Narkose: 1 Narkose: 1 Narkose: 5 Narkose: 7
Natr. diäth. barbituric. in H ₂ O per os	0,5 1,0 1,5 2,0 2,5 3,0 3,5	0,5 1,0 1,5 2,0 2,5 3,0 3,5	6 6 6 4 (6) 5 4 (5) 4 (6)	1 h 33 min 1 h 23 min 2 h 24 min 2 h 44 min 2 h 53 min 3 h 07 min 4 h 09 min	± 11 min ± 13 min ± 53 min ± 61 min ± 63 min ± 54 min ± 82 min	3 h 04 min 2 h 02 min 2 h 34 min 1 h 09 min 3 h 01 min 1 h 22 min 1 h 26 min	± 78 min ± 61 min ± 95 min ± 61 min ± 98 min ± 80 min ± 81 min	Narkose: 2 Narkose: 1 Exitus: 1 Narkose: 2

Hypnotische Wirkung an Reisfinken

Präp.	Dosis	Konz. der Susp.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d."G.R."	Dschn. Abweichg. davon	Bemerkungen
	mg	%						
Neo- dorm + 3% MgCO ₃ i.m.	0,50	0,5	6	1 h 27 min	± 34 min	3 h 51 min	± 81 min	
	1,00	1,0	6	2 h 19 min	± 43 min	3 h 18 min	± 42 min	
	1,25	1,0	5	2 h 14 min	± 13 min	5 h 16 min	± 55 min	
	1,50	1,0	2(6)	1 h 27 min	± 35 min	3 h 09 min	± 120 min	Narkose: 4
	2,00	1,0	0(6)					Narkose: 6
Novo- nal i.m.	0,50	0,5	6	1 h 16 min	± 17 min	5 h 15 min	± 60 min	kurze Narkose: 6
	1,00	0,5	0(6)					Narkose: 7
	1,50	0,5	0(7)					Narkose: 6
	2,00	1,0	0(6)					Narkose: 6
	2,50	1,0	0(6)					Narkose: 6

Hypnotische Wirkung an Reilsinken

Präp.	Dosis	Konz. der Susp.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d."G.R."	Dschn. Abweichg. davon	Bemerkungen
Kennz.	mg	%						
II	1,0	0,5	5	1 h 43 min	± 22 min	3 h 01 min	± 91 min	
	1,5	1,0	6	1 h 52 min	± 17 min	3 h 48 min	± 62 min	
	2,0	1,0	7	1 h 57 min	± 37 min	4 h 16 min	± 112 min	
	2,5	1,0	6(7)	1 h 49 min	± 58 min	3 h 09 min	± 31 min	Narkose: 1 mot. Unruhe: 4
	3,0	1,0	2(6)	0 h 54 min	± 14 min	6 h 58 min	± 100 min	Narkose: 4 mot. Unruhe: 2
	3,5	2,0	2(6)	1 h 46 min	± 67 min	3 h 43 min	± 113 min	Narkose: 4 mot. Unruhe: 1
III	1,0	0,5	6	1 h 14 min	± 27 min	3 h 16 min	± 80 min	Bei einigen Tieren ger. mot. Unruhe
	3,0	1,0	5	1 h 44 min	± 29 min	3 h 29 min	± 88 min	
	6,0	2,0	5(6)	1 h 49 min	± 35 min	3 h 10 min	± 73 min	Narkose: 1
	7,5	3,0	4(6)	4 h 21 min	± 102 min	1 h 30 min	± 33 min	Narkose: 2
	9,0	3,0	2(6)	3 h 53 min	± 127 min	0 h 43 min	± 19 min	Narkose: 4
	12,0	4,0	2(7)	4 h 33 min	± 174 min	1 h 40 min	± 29 min	Narkose: 5

Tabelle 14

Hypnotische Wirkung an Reilsinken

Präp.	Dosis	Konz. der Susp.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Dschn. Zeit bis zum Abweichg. Eintr.d."G.R." davon	Bemerkungen
Kennz.	mg	%					
IV	0,5	0,5	6	1 h 49 min	± 36 min	4 h 08 min	± 136 min
i.m.	1,0	1,0	5	1 h 51 min	± 37 min	3 h 40 min	± 99 min
	2,0	1,0	6	2 h 19 min	± 40 min	4 h 26 min	± 102 min
	3,0	1,0	6	2 h 17 min	± 76 min	3 h 36 min	± 112 min
	4,0	2,0	6	2 h 13 min	± 41 min	2 h 37 min	± 87 min
	6,0	2,0	6	3 h 13 min	± 29 min	3 h 36 min	± 78 min
	8,0	4,0	6	3 h 42 min	± 46 min	3 h 20 min	± 96 min
	12,0	4,0	6	3 h 39 min	± 47 min	2 h 44 min	± 53 min
V	1,0	0,5	6	1 h 37 min	± 15 min	3 h 20 min	± 72 min
i.m.	3,0	1,0	7	1 h 47 min	± 41 min	4 h 34 min	± 115 min
	6,0	2,0	6	1 h 48 min	± 56 min	2 h 59 min	± 69 min
	12,0	4,0	7	1 h 43 min	± 26 min	4 h 04 min	± 69 min

Anmerkung: Das in Tabelle 13 und 14 mit motorischer Unruhe gekennzeichnete Phänomen bestand darin, daß die Rußkurve relativ häufig kleine Ausschläge aufwies, die wahrscheinlich nicht auf eine echte Erregung, sondern auf Gleichgewichtsstörungen oder Unbehagen der Tiere auf Grund des intramuskulären Depots usw. zurückzuführen waren.

Hypnotische Wirkung an Reisfinken

Präp.	Dosis	Konz. der Lösg.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d."G.R."	Dschn. Abweichg. davon	Bemerkungen
Kennz.	mg	%						
VI	0,125	0,1	6	1 h 39 min	± 29 min	5 h 37 min	± 89 min	
i.m.	0,250	0,1	6	1 h 28 min	± 19 min	4 h 16 min	± 124 min	
	0,500	0,5	6	2 h 47 min	± 34 min	6 h 11 min	± 33 min	
	1,000	0,5	6	1 h 59 min	± 49 min	4 h 28 min	± 90 min	
	1,500	0,5	6	2 h 11 min	± 56 min	4 h 07 min	± 46 min	Krämpfe: 4
	2,000	1,0	5	1 h 39 min	± 33 min	3 h 57 min	± 66 min	Krämpfe: 4 mot. Unruhe + Ataxie: 1
VII	0,125	0,1	6	1 h 44 min	± 29 min	3 h 54 min	± 91 min	
i.m.	0,250	0,1	6	1 h 37 min	± 43 min	5 h 08 min	± 71 min	
	0,500	0,5	6	1 h 47 min	± 48 min	5 h 06 min	± 91 min	
	1,000	0,5	6	1 h 41 min	± 17 min	5 h 08 min	± 98 min	
	1,500	0,5	6	1 h 44 min	± 37 min	4 h 38 min	± 70 min	Krämpfe: 1 Zuckungen + Ataxie: 2
	2,000	1,0	6	1 h 19 min	± 32 min	4 h 09 min	± 99 min	Krämpfe: 3 Ataxie: 2 mot. Unruhe: 1
	2,500	1,0	7	1 h 47 min	± 31 min	5 h 28 min	± 111 min	Krämpfe: 6 mot. Unruhe: 1

Hypnotische Wirkung an Reistinken

Präp.	Dosis	Konz. der Lösg.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d."G.R."	Dschn. Abweichg. davon	Bemerkungen
Kennz.	mg	%						
VIII i.m.	0,125	0,1	6	1 h 24 min	± 29 min	5 h 47 min	± 58 min	
	0,250	0,1	6	1 h 26 min	± 51 min	3 h 24 min	± 97 min	
	0,500	0,5	6	1 h 27 min	± 33 min	3 h 28 min	± 95 min	
	1,000	0,5	6	1 h 59 min	± 29 min	4 h 51 min	± 142 min	
	1,500	0,5	6	1 h 59 min	± 22 min	4 h 58 min	± 97 min	Ataxie : 3 Krämpfe : 2
	2,000	1,0	6	1 h 33 min	± 30 min	4 h 36 min	± 166 min	Ataxie : 5 Krämpfe : 1 Dyspnoe : 1
	2,500	1,0	4(6)	1 h 21 min	± 35 min	3 h 53 min	± 101 min	Krämpfe : 6 Dyspnoe : 3 Exitus : 2
IX i.m.	0,5	0,5	6	1 h 39 min	± 22 min	4 h 29 min	± 56 min	
	1,0	1,0	7	1 h 48 min	± 11 min	3 h 29 min	± 106 min	
	1,5	1,0	6	2 h 20 min	± 54 min	4 h 11 min	± 52 min	
	2,0	1,0	6	2 h 41 min	± 47 min	3 h 21 min	± 72 min	
	2,5	1,0	6	1 h 44 min	± 24 min	3 h 40 min	± 109 min	
	3,0	1,0	7	2 h 17 min	± 42 min	3 h 32 min	± 59 min	mot. Unruhe: 1
	3,5	2,0	5	2 h 09 min	± 51 min	5 h 47 min	± 72 min	mot. Unruhe: 2 Ataxie : 2
	4,0	2,0	6	1 h 35 min	± 26 min	3 h 16 min	± 125 min	Krämpfe : 5 mot. Unruhe: + Ataxie : 1

Hypnotische Wirkung an Reisfinken

Präp.	Dosis	Konz. der Lösg.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d. "G.R."	Dschn. Abweichg. davon	Bemerkungen
Kennz.	mg	%						
X	0,125	0,1	6	2 h 02 min	± 23 min	7 h 08 min	± 58 min	
i.m.	0,250	0,1	6	1 h 30 min	± 48 min	5 h 33 min	± 53 min	
	0,500	0,5	6	1 h 48 min	± 29 min	4 h 42 min	± 56 min	
	1,000	0,5	6	1 h 47 min	± 23 min	3 h 48 min	± 94 min	
	1,500	0,5	7	1 h 25 min	± 37 min	3 h 55 min	± 121 min	
	2,000	1,0	7	2 h 05 min	± 24 min	4 h 12 min	± 98 min	
	2,500	1,0	7	1 h 49 min	± 27 min	3 h 41 min	± 100 min	
	3,000	1,0	7	1 h 44 min	± 32 min	5 h 04 min	± 77 min	Ataxie : 2 Krämpfe: 1
	3,500	2,0	7	1 h 55 min	± 21 min	4 h 25 min	± 105 min	Ataxie : 4
	4,000	2,0	6	1 h 34 min	± 27 min	5 h 43 min	± 76 min	Ataxie : 5
	4,500	2,0	7(8)	1 h 57 min	± 42 min	0 h 57 min	± 47 min	Ataxie : 5 Krämpfe: 1 Dyspnoe: 1 Exitus : 1

Hypnotische Wirkung an Reilsfinken

Präp.	Dosis	Konz. der Lös.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Grösten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d."G.R."	Dschn. Abweichg. davon	Bemerkungen
Kennz.	mg	%						
XI	0,125	0,1	6	1 h 33 min	± 29 min	6 h 23 min	± 109 min	
i.m.	0,250	0,1	7	1 h 24 min	± 15 min	6 h 32 min	± 83 min	
	0,500	0,5	7	1 h 45 min	± 36 min	4 h 55 min	± 105 min	
	1,000	0,5	6	1 h 52 min	± 29 min	4 h 50 min	± 79 min	
	1,500	0,5	6	1 h 50 min	± 46 min	4 h 07 min	± 36 min	
	2,000	1,0	7	2 h 05 min	± 38 min	7 h 12 min	± 91 min	
	2,500	1,0	6	1 h 54 min	± 33 min	4 h 53 min	± 38 min	
	3,000	1,0	7	1 h 42 min	± 32 min	5 h 33 min	± 101 min	Ataxie : 5
	3,500	2,0	6	1 h 38 min	± 04 min	6 h 17 min	± 71 min	Ataxie : 4 Krämpfe: 1
	4,000	2,0	5(6)	1 h 41 min	± 21 min	5 h 19 min	± 107 min	Ataxie : 5 Krämpfe + Dyspnoe + Exitus : 1
	4,500	2,0	3(4)	1 h 53 min	± 34 min	0 h 18 min	± 12 min	Ataxie : 2 Krämpfe: 2 Exitus : 1

Hypnotische Wirkung an Reisfinken

Präp.	Dosis	Konz. der Lös.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweich. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d."G.R."	Dschn. Abweich. davon	Bemerkungen
Kennz.	mg	%						
XII	0,5	0,5	6	1 h 42 min	± 41 min	5 h 33 min	± 72 min	
i.m.	1,0	0,5	6	1 h 38 min	± 41 min	4 h 12 min	± 113 min	
	1,5	0,5	6	2 h 15 min	± 26 min	3 h 21 min	± 06 min	
	2,0	1,0	7	2 h 38 min	± 69 min	3 h 23 min	± 36 min	
	2,5	1,0	6	2 h 37 min	± 66 min	2 h 37 min	± 95 min	Ataxie : 1
	3,0	1,0	6	1 h 50 min	± 32 min	3 h 51 min	± 86 min	Ataxie : 1
	3,5	2,0	6	2 h 19 min	± 37 min	5 h 13 min	± 38 min	Ataxie : 4
	4,0	2,0	6	1 h 54 min	± 54 min	2 h 51 min	± 119 min	Ataxie : 5 Krämpfe: 1
	4,5	2,0	5	2 h 02 min	± 34 min	2 h 45 min	± 102 min	Ataxie : 3 Krämpfe: 2
Novo-	0,125	0,1	7	1 h 05 min	± 19 min	5 h 45 min	± 73 min	
cain	0,250	0,1	6	1 h 41 min	± 33 min	5 h 19 min	± 79 min	
HCl	0,500	0,5	6	1 h 19 min	± 13 min	3 h 33 min	± 143 min	mot.Unruhe: 1
i.m.	1,000	0,5	6	1 h 53 min	± 21 min	4 h 02 min	± 128 min	Ataxie : 6
	1,500	0,5	7	2 h 32 min	± 49 min	4 h 21 min	± 54 min	Ataxie : 6
	2,000	1,0	6	1 h 45 min	± 53 min	4 h 57 min	± 97 min	Ataxie : 3 Krämpfe: 3
	2,500	1,0	7	1 h 32 min	± 20 min	5 h 09 min	± 68 min	Ataxie : 2 Krämpfe: 5

Abb. 6 Hypnotische Wirkung der Vergleichssubstanzen an Reisfinken

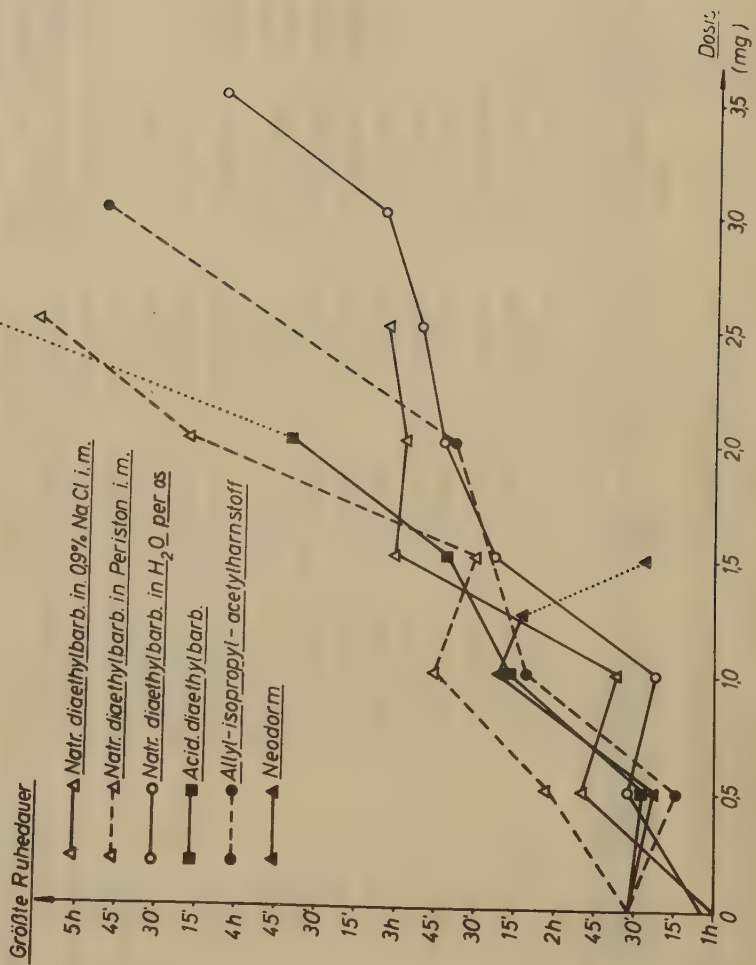
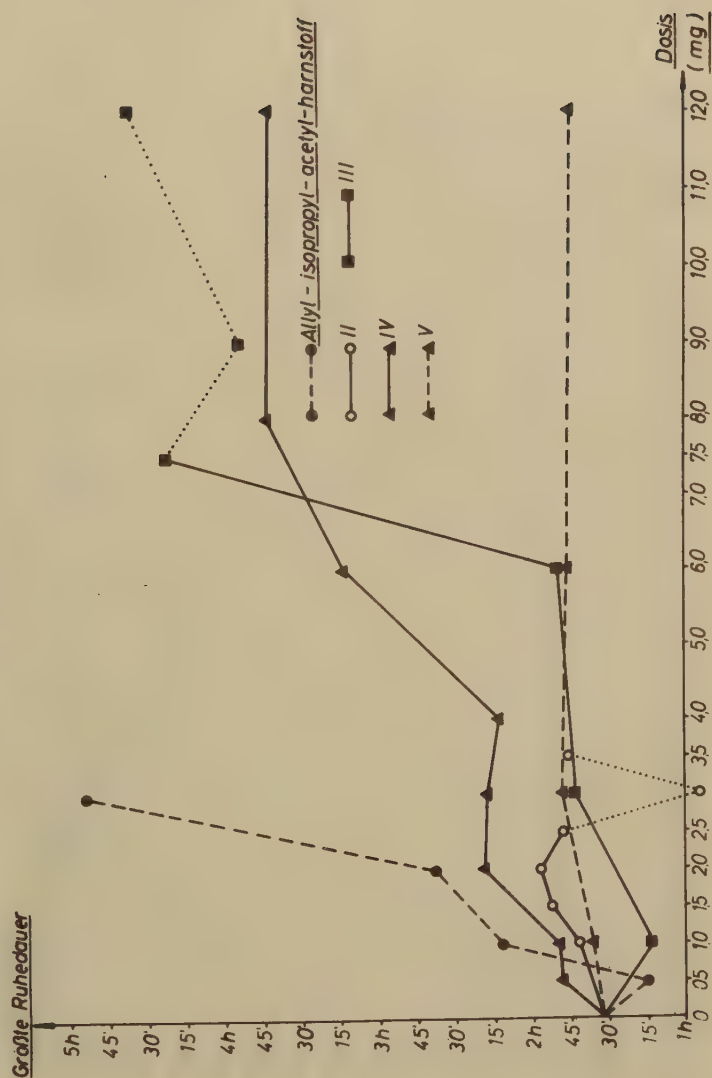


Abb. 7 Hypnotische Wirkung des Amids und der Ureide an Reiskinken.



3. Toxizität

a) Methodik:

Die Bestimmung der Toxizität der DAHMERSchen Körper stieß von vornherein auf eine große Schwierigkeit: Während von den gut wasserlöslichen Salzen der Alkaminester hinreichend hohe Konzentrationen hergestellt werden konnten, um in üblicher Weise die Toxizität zu ermitteln, war das bei den außerordentlich schlecht wasserlöslichen amidischen Derivaten nicht der Fall.

Die Toxizität der Alkaminester-Hydrochloride wurde an weißen Mäusen bei subkutaner Injektion in einer für die Errechnung der DL_{50} (Dosis letalis 50) genügend breiten Dosenzone bestimmt. Die DL_{50} ist definiert als die Dosis, nach deren Applikation 50 % der verwendeten Tiere sterben (68, 69). Diese wurde als ein geeignetes Maß für die Giftigkeit einer Substanz gewählt, weil sie mit weitaus größerer Genauigkeit als etwa die Dosis letalis minima oder die DL_{100} gefunden werden kann. Die Erklärung hierfür ist die bekannte Tatsache, daß die Dosis-Wirkungs-Kurve, in der die experimentell erhaltenen Mortalitätsprozentsätze als Funktion der Giftdosen dargestellt werden, im Bereich einer Mortalität von 50 % der verwendeten Tiere ihren Wendepunkt und ihre größte Steilheit hat; infolgedessen hat in diesem Punkt schon eine kleine Dosenänderung die größte relative Änderung der Mortalität zur Folge (12, 69).

Als Versuchstiere wurden, um eine möglichst gleiche Empfindlichkeit des Tiermaterials zu haben, männliche und weibliche weiße Mäuse aus derselben Zucht benutzt. Für die einzelnen Dosen wurden zahlenmäßig gleiche Tiergruppen gebildet, die in der Regel je zur Hälfte aus Männchen und Weibchen bestanden. Nachdem in Vorversuchen mit weit auseinander liegenden Dosen an jeweils drei Tieren der Bereich abgetastet worden war, in dessen Grenzen der für die Ermittlung der DL_{50} notwendige Bezirk lag, wurden 6 - 8 Gruppen von je sechs Mäusen 6 - 8 Giftdosen, die in diesen Bezirk fielen, injiziert. Dabei wurde in der Weise verfahren, daß die verschiedenen Dosen nacheinander je einem Tier aus den verschiedenen Gruppen gegeben wurden; nachdem dieser Vor-

gang sechsmal wiederholt war, hatten alle Tiere einer Gruppe die gleiche Dosis erhalten. Diese Reihenfolge verdient deshalb den Vorzug vor der Möglichkeit, alle Tiere einer Gruppe unmittelbar nacheinander mit der gleichen Dosis zu behandeln, weil dabei Streuungen, die durch zeitlich bedingte äußere Einflüsse auftreten konnten, sich in allen Gruppen gleichmäßig auswirkten (12).

Da die Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit, und damit auch die Toxizität, in gewissem Maße von der Giftkonzentration der angewandten Lösung abhängt (70, 71), wurde nach Möglichkeit immer in annähernd gleichem Konzentrationsbereich gearbeitet. So kamen in der Regel bei den schwächer toxischen Estern der Hexahydrocuminsäuren 10 %ige Lösungen und bei den stärker toxischen Estern der Apocamphancarbonsäure 5 %ige Lösungen der Hydrochloride in bidestilliertem Wasser für alle Dosen zur Injektion. Die zur Bereitung der Lösungen benötigten Substanzmengen wurden auf der Analysenwaage abgewogen.

Das Gewicht der in den Versuch genommenen Mäuse lag zwischen 15 g und 45 g. Die Gewichtsunterschiede wurden durch die Dosierung des Pharmakons pro Gramm Maus ausgeglichen. Es wurden Lösungsvolumina zwischen 0.06 ml und 1 ml appliziert. In der Regel bewegten sich diese jedoch zwischen 0.1 ml und 0.7 ml. Die verwendete Tuberkulinspritze ermöglichte eine genaue Dosierung.

Einzelne Tiere starben kurz nach der Injektion, die meisten im Zeitraum von einigen Stunden nach der Injektion. Überlebende Tiere wurden noch weitere drei Tage beobachtet. Vereinzelte Spät-todesfälle innerhalb dieses Zeitraums wurden noch als Giftwirkungen angesehen und in der Statistik berücksichtigt.

Die als Folge der einzelnen Dosen eines Stoffes eingetretene Mortalität wurde tabellarisch erfaßt (s. Tabelle 20), und aus den erhaltenen Werten nach den von KÄRBER (72, 73, 12) und BEHRENS (73, 12) angegebenen Formeln die DL_{50} errechnet. Da die Berechnung nach beiden Formeln stets die gleichen Ergebnisse lieferte, sei hier nur die Formel von BEHRENS angeführt, die von SCHLARB (12) als die günstigere angesehen wird, weil die nur ungenau zu bestimmende DL_{100} in dieser Formel nicht, wohl aber in der KÄRBERschen Rechenformel enthalten ist.

$$\text{Formel gemäß BEHRENS: } DL_{50} = \frac{\sum(dm \cdot D)}{\sum D}$$

Darin bedeutet: dm = Mittel zweier aufeinanderfolgender Dosen,
D = Mortalitätsdifferenz zweier aufeinanderfolgender Dosen

Tabelle 20

Beispiel für die tabellarische Erfassung der
Ergebnisse nach subkutaner Injektion an der Maus
und die Berechnung der DL_{50} nach BEHRENS

Präp.	Dosis	Konz. der Lösg.	Sterb- lich- keits- quot.	Morta- lität	Mathematische Auswertung nach BEHRENS		
Kennz.	mg/g	%	$h = \frac{k}{n}$	%	dm	D	(dm · D)
XII	0,50	10	0 : 6	0	0,625	1	0,625
	0,75	10	1 : 6	16,6	0,875	1	0,875
	1,00	10	2 : 6	33,3	1,125	3	3,375
	1,25	10	5 : 6	83,4	1,375	1	1,375
	1,50	10	6 : 6	100			
	1,75	10	6 : 6	100		$\Sigma=6$	$\Sigma=6,250$

$$\text{Berechnung nach BEHRENS: } DL_{50} = \frac{\sum(dm \cdot D)}{\sum D}$$

$$DL_{50} = \frac{6,250}{6} = 1,042 \text{ mg/g}$$

Aus der DL_{50} ließ sich die Toxizität für die einzelnen Stoffe errechnen; dabei wurde für die Größe der Toxizität

$$T = \frac{1}{DL_{50}}$$

gesetzt (s. Tabellen 21 und 22). Der Quotient T gibt somit an,

die wievielfache mittlere Gewichtsmenge Tier (in g) durch die Gewichtseinheit des Pharmakons (in mg) getötet wird. Ferner wurde in einem Koordinatensystem der Prozentsatz der Mortalität in Abhängigkeit von den Dosen der Alkaminester-Hydrochloride graphisch dargestellt (s. Abbildung 9).

Die Toxizität der *a m i d i s c h e n* Körper der DAHMERSchen Reihe, die - wie mehrfach erwähnt - außerordentlich schlecht wasserlöslich sind, konnte vor allem deshalb nicht genauer bestimmt werden, weil selbst bei intraperitonealer Injektion hierzu Substanzmengen benötigt worden wären, die nicht zur Verfügung standen. Um aber dennoch wenigstens einen ersten Anhaltspunkt für die Giftigkeit dieser Stoffe zu gewinnen, wurde jeder derselben in einer Dosis von 1 mg/g in der Regel je sechs Mäusen in Periston suspendiert intraperitoneal injiziert (s. Tabelle 23); es wurden hierbei für die Suspension der Substanz III Kanülen Nr. 2, für die Suspensionen der übrigen Substanzen Kanülen Nr. 12 benutzt.

b) Versuchsergebnisse:

Die Giftigkeit der untersuchten DAHMERSchen *A l k a m i n e s t e r - H y d r o c h l o r i d e* ordnet sich in folgende Reihe (s. Tabellen 21 und 22): Weitaus am giftigsten sind die Stoffe VIII, VI und VII mit Toxizitäten von 3.56, 1.66 und 1.17. Weniger giftig sind die Körper XI, XII und IX mit Toxizitäten von 1.00, 0.96 und 0.92. Am ungiftigsten ist Stoff X mit einer Toxizität von 0.86.

Man kommt zu ähnlicher Schlußfolgerung, wenn man statt der Tabellen die Kurven der Abbildung 9 der Betrachtung zu Grunde legt. Auch hier zeigt sich, daß zunächst die drei Körper VIII, VI und VII am weitesten nach links gelagert, also am giftigsten sind. Die beiden am weitesten nach rechts gelagerten Kurven betreffen Körper XII und X, die danach also auch am ungiftigsten sind. Lediglich die Einordnung der beiden Stoffe XI und IX macht einige Schwierigkeiten, weil der Kurvenverlauf bei diesen beiden Stoffen diskontinuierlich ist. Die Ermittlung der Toxi-

zität aus dem Gesamtkollektiv, wie das bei der Berechnung der DL_{50} bzw. der Toxizität nach BEHRENS oder KÄRBER geschieht, ist also den Schlußfolgerungen, die aus der einfachen graphischen Darstellung gezogen werden können, etwas überlegen.

Vergleicht man die von anderen Autoren (12, 74, 75) vielfach geprüfte Giftigkeit des Novocains mit der der hier untersuchten Körper, so zeigt sich Folgendes: Novocain, dessen DL_{50} bei subkutaner Injektion an weißen Mäusen nach SCHLARB (12) bei 0,717 mg/g liegt, ist weniger giftig als Körper VIII und VI, aber etwas giftiger als alle übrigen alkaloidischen DAHMERSchen Stoffe.

Die Toxizitätsergebnisse, die mit den DAHMERSchen Alkaminestern erhalten wurden, zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung. Bei den drei giftigsten Stoffen (VIII, VI, VII) handelt es sich um Ester der Apocamphancarbonsäure. Die vier übrigen Verbindungen (XI, XII, IX, X) sind Ester der Hexahydrocuminsäure. Man kann also sagen, daß die Apocamphancarbonsäureester durchweg giftiger sind als die Hexahydrocuminsäureester. Der Unterschied ist ein beträchtlicher, denn es hätte für diese Aussage schon genügt, wenn jeweils der Hexahydrocuminsäureester der gleichen Base weniger giftig gewesen wäre als der der Apocamphancarbonsäure. Dieses Verhältnis wird aber so stark übertroffen, daß alle drei Apocamphancarbonsäureester mit ihrer relativ hohen Giftigkeit herausgerückt sind aus der Zone der Giftigkeit der Hexahydrocuminsäureverbindungen.

Aber nicht nur hinsichtlich des Säureanteils, sondern auch hinsichtlich des Basenanteils der geprüften Alkaminester ist ein Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung erkennbar. Sowohl in der Apocamphancarbonsäure- als auch in der Hexahydrocuminsäurereihe sinkt die Giftigkeit von der Pyrrolidino- über die Diäthylamino- zur Piperidinoverbindung ab.

Im Hinblick auf die Vergiftungsbilder und ihre verschiedenen Stadien zeigten die geprüften Stoffe fast vollständige Übereinstimmung mit Novocain und seinen Verwandten (12). Die bemerkenswerteste hiervon abweichende Beobachtung betraf das Aussehen des Harns: Viele der mit Hexahydrocuminsäureestern gespritzten

Tiere hatten Verfärbungen in dem gelassenen Harn der Art, daß bei niedrigen Dosen der Harn grünlich bis bräunlich verfärbt, bei höheren Dosen rötlich, also blutig, verfärbt erschien. Bei den mit Apocamphancarbonsäureverbindungen gespritzten Tieren wies nur eine geringe Anzahl Harnverfärbungen auf; hierbei war der Harn durchweg rot, also anscheinend blutig, verfärbt.

Die Prüfung der Giftigkeit der a m i d i s c h e n DAHMER-schen Körper, die - wie bereits in der Methodik erwähnt - nur in Form einer ersten Orientierung durchgeführt werden konnte, ergab, daß der giftigste der vier Körper Stoff III ist. Bei diesem starben bei 1 mg/g 100 % der behandelten Tiere. Stoff II ist ungiftiger; hier starben bei derselben Dosis rund 17 %. Die Körper IV und V sind so ungiftig, daß bei 1 mg/g weder Todesfälle noch nennenswerte Vergiftungserscheinungen auftraten. Die Vergiftungsbilder, die bei Körper III und II zu beobachten waren, unterschieden sich nicht wesentlich von denen bekannter Schlafmittel aus der Gruppe der cyclischen und nichtcyclischen amidartigen Verbindungen.

Tabelle 21

T o x i s c h e Wirkung nach subkutaner Injektion an der Maus

Präp.	Dosis	Konz. der Lösng.	Anz.d. verw. Tiere	Sterbl- keits- quotient	Morta- lität	DL 50 ber.n. BEHRENS	Toxizität $T = \frac{1}{DL_{50}}$
Kennz.	mg/g	%		$h = \frac{k}{n}$	%	mg / g	g / mg
VI	0,250	5	6	0 : 6	0	0,604	1,655
	0,375	5	6	1 : 6	16,6		
	0,500	5	6	2 : 6	33,3		
	0,625	5	6	3 : 6	50		
	0,750	5	6	5 : 6	83,4		
	0,875	5	6	5 : 6	83,4		
	1,000	5	6	6 : 6	100		
VII	0,250	5	6	0 : 6	0	0,854	1,171
	0,375	5	6	0 : 6	0		
	0,500	5	6	1 : 6	16,6		
	0,625	5	6	1 : 6	16,6		
	0,750	5	6	1 : 6	16,6		
	0,875	5	6	3 : 6	50		
	1,000	5	6	4 : 6	66,7		
VIII	0,1875	5	6	0 : 6	0	0,281	3,559
	0,2500	5	6	2 : 6	33,3		
	0,3125	5	6	5 : 6	83,4		
	0,3750	5	6	5 : 6	83,4		
	0,4375	5	6	6 : 6	100		
	0,5000	5	6	6 : 6	100		
	0,7500	5	3	3 : 3	100		
IX	0,25	2,5	6	0 : 6	0	1,083	0,923
	0,50	10	6	0 : 6	0		
	0,75	2,5	6	1 : 6	16,6		
	1,00	10	6	4 : 6	66,7		
	1,25	10	6	2 : 6	33,3		
	1,50	10	6	6 : 6	100		
	2,00	10	6	6 : 6	100		

Tabelle 22

Toxische Wirkung nach subkutaner Injektion an der Maus

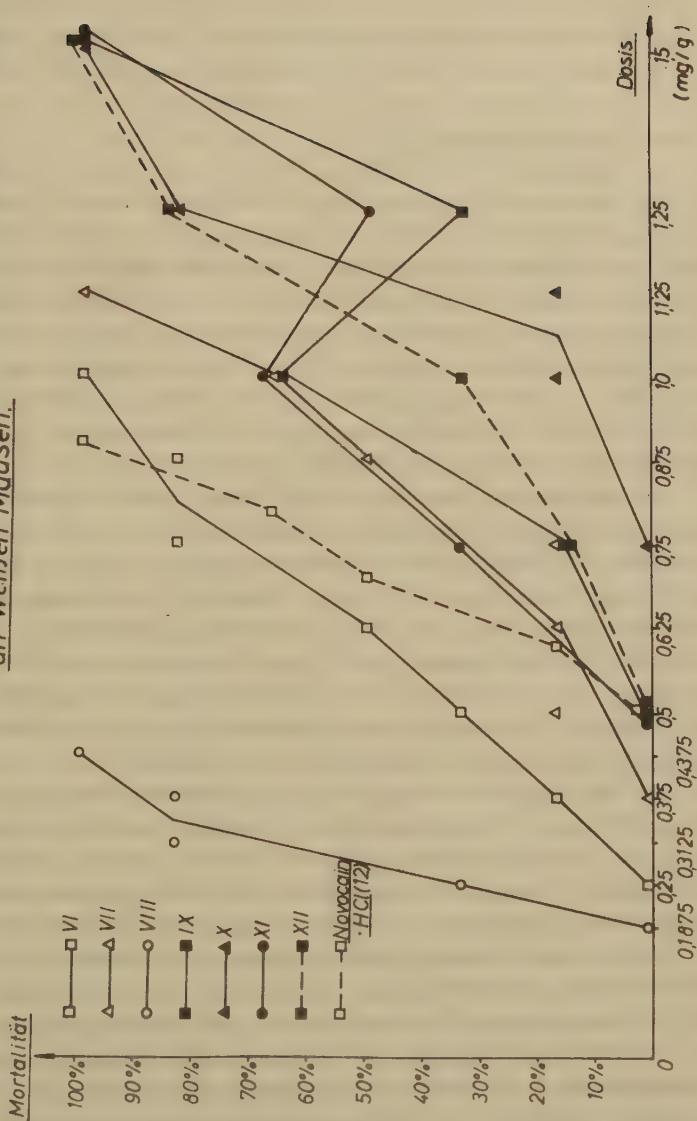
Präp.	Dosis	Konz. der Lösg.	Anz.d. verw. Tiere	Sterbl.- keits- quotient	Morta- lität	DL 50 ber.n. BEHRENS	Toxizität $T = \frac{1}{DL_{50}}$
Kennz.	mg / g	%		$h = \frac{k}{n}$	%	mg / g	g / mg
X	0,250	10	6	0 : 6	0		
	0,500	10	6	0 : 6	0		
	0,750	10	6	0 : 6	0		
	1,000	10	6	1 : 6	16,6	1,166	0,857
	1,125	10	6	1 : 6	16,6		
	1,250	10	6	5 : 6	83,4		
	1,500	10	6	6 : 6	100		
XI	0,25	10	6	0 : 6	0		
	0,50	10	6	0 : 6	0		
	0,75	10	6	2 : 6	33,3		
	1,00	10	6	4 : 6	66,7	1,000	1,000
	1,25	10	6	3 : 6	50		
	1,50	10	6	6 : 6	100		
	1,75	10	6	6 : 6	100		
XII	0,50	10	6	0 : 6	0		
	0,75	10	6	1 : 6	16,6		
	1,00	10	6	2 : 6	33,3		
	1,25	10	6	5 : 6	83,4	1,042	0,959
	1,50	10	6	6 : 6	100		
	1,75	10	6	6 : 6	100		

Tabelle 23

TOXISCHE Wirkung nach intraperitonealer ^{a)} Injektion an der Maus

II	1,00	10	6	1 : 6	16,6
III	1,00	5	6	6 : 6	100
IV	1,00	10	6	0 : 6	0
V	1,00	10	7	0 : 7	0

a) Zur Injektion kamen Suspensionen der Substanzen in Periston.



III. Beziehung der physikalisch-chemischen Eigenschaften zur pharmakologischen Wirksamkeit

1. Wasserlöslichkeit

Die schon mehrfach erwähnte schlechte Wasserlöslichkeit der amidischen Körper der DAHMERSchen Synthesereihe, die im Gegensatz zu der ausgezeichneten Wasserlöslichkeit der Alkaminester-Hydrochlorid-Reihe steht, erschwerte nicht nur die Applikation in der vorliegenden Arbeit, sondern war nach bekannten Grundregeln der Pharmakologie unter Umständen auch ein großes Hemmnis für das Zustandekommen der Wirkung selbst. Es war daher notwendig, die Wasserlöslichkeit der amidischen Stoffe zu untersuchen, und ihre Beziehung zur Wirksamkeit näher zu beleuchten.

Die Wasserlöslichkeit der amidischen DAHMERSchen Körper wurde in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an ein von JESPERSEN und LARSEN (77) angegebenes Verfahren bestimmt. Das nachstehend beschriebene Vorgehen erfüllt zwar nicht die Anforderungen an höchstmögliche Genauigkeit einer Löslichkeitsbestimmung, war aber für den vorliegenden Zweck völlig ausreichend. Mit derselben Methode wurde auch die bereits von anderen Autoren bestimmte Wasserlöslichkeit von Acidum diäthylbarbituricum und von Allylisonpropylacetylarnstoff vergleichsweise ermittelt.

Von der zu untersuchenden Substanz wurde zur Herstellung einer gesättigten Lösung eine überschüssige Menge bei Raumtemperatur in einem Jenaer-Glas-Schliffkolben mit bidestilliertem Wasser mit Hilfe einer Schüttelmaschine über Nacht geschüttelt. Danach wurde die Temperatur der Mutterlauge gemessen und die gesättigte Lösung vom Bodenkörper abfiltriert. Die ersten 25 ml des Filtrats wurden verworfen. Genau 100,00 g der Mutterlauge wurden in ein tariertes 150 ml Becherglas von konstantem Gewicht eingewogen. Die Flüssigkeit wurde im Trockenschrank bei 50° C verjagt, und der Rückstand bei der gleichen Temperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Von der Auswaage war das auf die gleiche

Weise ermittelte, allerdings sehr geringe Gewicht des Trockenrückstandes von 100,00 g des verwendeten bidestillierten Wassers abzuziehen. Der so erhaltene Wert gab die bei der jeweiligen Temperatur in 100,00 g der gesättigten Lösung enthaltene Substanzmenge an. In der Regel wurden mit jeder Substanz sechs Bestimmungen durchgeführt, deren Mittelwert in Tabelle 24 verzeichnet ist.

Daneben war versucht worden, die Flüssigkeit der gesättigten Lösungen anstatt bei 50° C im Trockenschrank zunächst zum größten Teil mit dem Bunsenbrenner auf einem Asbestnetz und den Rest im Trockenschrank bei 110 - 115° C zu verdampfen. Da dabei jedoch festgestellt wurde, daß einige der amidischen DAHMERSchen Substanzen bei diesen Temperaturen schon merklich flüchtig sind, und FISCHER und DILTHEY (78) für die Diäthylbarbitursäure schon bei 100° C eine langsame Sublimation angeben, wurde die oben beschriebene Methode gewählt, zumal auch EECKHOUT (4) bei der Beschreibung der Bestimmung des Teilungskoeffizienten von Säureamiden und -ureiden darauf hinweist, daß beim Eindampfen und Trocknen wässriger Lösungen der von ihm untersuchten Substanzen Temperaturen über 60° C zu vermeiden sind, da die Mehrzahl jener dann flüchtig ist.

Das cis-Hexahydrocuminensäureamid (III) sublimierte allerdings auch bei 50° C noch etwas. Die Sublimation war aber so gering (3 mg von 40 mg im Verlauf von 4 Wochen), daß sie bei der relativ kurzen Trockenzeit des Rückstandes vernachlässigt werden konnte.

Aus Tabelle 24 ist zu ersehen, daß die schwerlöslichen amidischen DAHMERSchen Substanzen in folgender Reihenfolge löslich sind: am besten Körper III, dann folgt Körper II, weitaus am schlechtesten löslich sind die Körper V und IV. Die Löslichkeit des Allylisopropylacetylarnstoffes liegt zwischen der der Substanzen III und II, wohingegen die Wasserlöslichkeit der Diäthylbarbitursäure mehr als eine Zehnerpotenz größer ist. Die in der vorliegenden Arbeit gefundene Sättigungslöslichkeit der beiden Vergleichssubstanzen stimmt weitgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (77 - 80).

Die für die amidischen DAHMERSchen Körper aufgefundene Wasserlöslichkeit läuft vollkommen parallel der in dieser Arbeit an Mäusen gefundenen Giftigkeit (Tabelle 23). Die in der Literatur

Tabelle 24

W a s s e r l ö s l i c h k e i t

Präparat	Temperatur der Mutterlauge	Wasserlöslichkeit
Kennz.	°C	mg %
Acidum diäth. barb.	23	676,9 ± 1,1
	24	694,2 ± 1,4
	24,5	707,2 ± 2,3
	25	714,6 ± 3,9
Allylisoprop. acetylharnst.	21	25,8 ± 0,2
	23	26,2 ± 0,1
	24	27,8 ± 0,0
	27	30,4 ± 0,2
II	25	8,5 ± 0,2
III	23	40,2 ± 0,2
IV	24	0,5 ± 0,1
V	24	1,2 ± 0,1

mg % = mg in 100,00 g gesättigter Lösung

für Sedormid beschriebene Giftigkeit an Mäusen beträgt etwa 600 γ/g (6), fällt also in die Größenordnung der für Substanz III und II gefundenen Giftigkeit. In Übereinstimmung damit liegt auch die Wasserlöslichkeit von Sedormid (Allylisopropylacetylharnstoff) zwischen der der Substanzen III und II. Für Acidum diäthylbarbituricum, dessen Wasserlöslichkeit mehr als eine Zehnerpotenz besser ist als die von Substanz III, hätte man demgemäß eine tödliche Dosis erwarten können, die mindestens eine Zehnerpotenz tiefer als die von Substanz III und II gelegen hätte. Tatsächlich aber wird in der Literatur die DL_{50} des Acidum diäthyl-

barbituricum bei intraperitonealer Applikation an Mäusen mit 763 γ /g angegeben (81).

Bei der sedativen und hypnotischen Wirkung war ein Parallelismus zwischen Wasserlöslichkeit und entsprechender pharmakologischer Wirkung nicht mehr feststellbar. Lediglich die Tatsache, daß Körper III einer der stärkst sedativ und der stärkst hypnotisch wirkenden Stoffe ist, ist ein Hinweis darauf, daß auch hierbei die relativ gute Wasserlöslichkeit eine gewisse Rolle für das Zustandekommen der Wirkung spielt. Auch JUNKMANN (14) fand bei di- und trisubstituierten Acetamiden mit einer geringeren Wasserlöslichkeit als 1 : 10 000 keine hypnotische Wirkung mehr.

Der für die Toxizität sicher geltende Parallelismus zwischen Wasserlöslichkeit und Wirksamkeit der amidischen DAHMERschen Körper hat offenbar nichts mit der Wirkungsstärke der resorbierten Stoffe am Wirkungsort zu tun. Er erklärt sich höchstwahrscheinlich einfach aus der Größe der Resorptionsgeschwindigkeit. Bei diesen schlecht wasserlöslichen Stoffen ist offenbar derjenige noch am wirksamsten und giftigsten, der relativ am besten wasserlöslich und damit relativ am besten resorbierbar ist. Für die Wirkung am Wirkungsort ist ein solcher Parallelismus ja gar nicht zu erwarten. Hier gilt nach vielfachen Erfahrungen, daß meist ein Parallelismus zwischen Lipoidlöslichkeit und Wirksamkeit besteht (82 - 87). Da die Lipoidlöslichkeit sich meist gerade umgekehrt wie die Wasserlöslichkeit verhält, würde also für die Wirkung am Wirkungsort zu erwarten sein, daß mit steigender Wasserlöslichkeit die Wirkung sinkt.

2. Oberflächenaktivität

Von den für die Erklärung der Wirkung selbst maßgeblichen physikalisch-chemischen Eigenschaften stehen seit langer Zeit im Vordergrund des Interesses Lipoidlöslichkeit und Oberflächenaktivität. Insbesondere ist bei zahlreichen Stoffen aus der Gruppe der Narkotika und Lokalanästhetika ein Parallelismus zwischen Oberflächenaktivität und Wirkungsstärke aufgefunden worden (88 - 99).

Tabelle 25

Oberflächenaktivität nach DAHMER

Präparat	relative Oberflächenspannung		Verb.Nr. bei
Kennz.	0,001 molar	0,01 molar	DAHMER
II	0,926	-	3
III	0,830	-	2
IV	unlöslich	-	4
V	unlöslich	-	5
Sedormid	0,982	-	-
VI	0,966	0,863	6
VII	0,959	0,843	9
VIII	0,979	0,889	11
IX	0,916	0,736	7
X	0,881	0,679	10
XI	0,922	0,615	12
XII	0,913	0,720	8

DAHMER selbst hat für die von ihm synthetisierten Stoffe zusammen mit Sedormid als Vergleichssubstanz die relative Oberflächenspannung bestimmt (29) (s. Tabelle 25).

Leider können aus den Werten, die DAHMER für die amidische Reihe seiner Substanzen gefunden hat, keine sinnvollen Vergleiche mit den pharmakologischen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit durchgeführt werden, da bei Körper IV und V wegen der Wasserunlöslichkeit der Stoffe in den gewünschten Konzentrationen keine Zahlen bestimmbar waren. Auch der Versuch, die Wirkung von Stoff II und III zu der der Vergleichssubstanz Sedormid in Beziehung zu setzen, führt zu keinem logischen Ergebnis. Sedormid nämlich, das die kleinste Oberflächenaktivität besitzt, ist den amidischen Körpern der DAHMERSchen Reihe bezüglich der hypnotischen Wirkung weit überlegen. Umgekehrt bleibt Sedormid bezüglich der sedativen Wirkung hinter den mei-

sten amidischen DAHMERSchen Körpern zurück.

Dagegen zeigt der Vergleich der Wirkung der alkaloidischen Körper mit ihrer Oberflächenaktivität gewisse Parallelen. Die Oberflächenaktivität der gesamten Hexahydrocuminsäurederivate ist größer als die der Apocamphancarbonsäurederivate. Innerhalb dieser beiden Stoffreihen sinkt die Oberflächenaktivität von der Piperidino- über die Diäthylamino- zur Pyrrolidinoverbindung ab. Parallel dazu verhielten sich die letalen Dosen der einzelnen Verbindungen. Da die Giftigkeit der einzelnen Stoffe der reziproke Wert der vergiftenden Dosis ist, verhielten sich also die Giftigkeiten genau umgekehrt wie die Oberflächenaktivitäten. Eine Erklärung für diesen reziproken Parallelismus zwischen Oberflächenaktivität und Giftigkeit ist auf Grund folgender Überlegung möglich: Fast alle Autoren haben einen Parallelismus zwischen Oberflächenaktivität und pharmakologischer Wirksamkeit hinsichtlich der narkotischen Wirkung gefunden, nicht aber hinsichtlich der erregenden. Nimmt man an, daß durch die Hexahydrocuminsäure im Gegensatz zur Apocamphancarbonsäure von den beiden im Molekül steckenden Eigenschaften - der narkotischen einerseits, der erregenden andererseits - die narkotische Komponente verstärkt wird, und damit Hand in Hand auch die Oberflächenaktivität sich steigert, würde die Giftigkeit des Moleküls, die ja auf der erregenden bzw. Krampfwirkung beruht, geschwächt werden. Ähnlich würden, wenn die Piperidinosubstitution gegenüber der Diäthylamino- und der Pyrrolidinosubstitution die narkotische Wirkungskomponente und damit die Oberflächenaktivität des Moleküls steigert, auch in dieser Reihe die auf Erregung und Krämpfen beruhenden toxischen Wirkungen abgeschwächt werden.

3. Succinodehydrasehemmung

DAHMER hat für eine kleine Gruppe seiner Syntheseprodukte auch die hemmende Wirkung auf die Succinodehydraseaktivität bestimmt (29); diese ist in Tabelle 26 enthalten.

Die Werte in dieser Tabelle mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zu vergleichen, ist nur hinsichtlich eines ein-

Tabelle 26

Succinodehydrasehemmung nach DAHMER

Präparat Kennz.	Relative Enzyminhibition		Verb.Nr. bei
	0,001 molar	0,002 molar	DAHMER
IX	20	62	7
X	32	82	10
XI	19	60	12
XII	17	55	8

zigen Punktes möglich. Dieser Punkt betrifft den Einfluß der basischen Substitution am Molekül auf pharmakologische Wirksamkeit und Enzymhemmung. Hier gilt, daß in der cis-Hexahydrocuminsäurereihe die enzymhemmende Wirkung von der Pyrrolidino- über die Diäthylamino- zur Piperidinoverbindung ansteigt. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß das der Ausdruck für dasselbe, nämlich narkoseähnliche Geschehen ist, das sich auch im Ansteigen anderer physikalisch-chemischer Eigenschaften, z.B. der Oberflächenaktivität, zeigt. Aufschlüsse über den speziellen pharmakologischen Wirkungsmechanismus der untersuchten Stoffe lassen sich daraus nicht gewinnen.

IV. Diskussion

Die einleitend aufgeworfenen Fragen können auf Grund der Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Arbeit wie folgt beantwortet werden:

Die von ROHMANN und DAHMER (loc. cit.) synthetisierten amidischen Derivate und Alkaminester der Hexahydrocuminensäure und Apocamphancarbonsäure (Abbildung 1 und Tabelle 1) besitzen sedative Wirkungen. Die sedativen Wirkungen bei den amidischen Substanzen und den Alkaminestern sind aber verschiedenartig. Die sedativen Wirkungen der amidischen Substanzen lehnen sich an die bekannter handelsüblicher Ureide (Veronal, Sedormid) an, die der Alkaminester dagegen ähneln denen, die bekannte Stoffe alkaloidischen Charakters (Novocain, Morphin) hervorzurufen vermögen.

Die sedative Wirkung fast aller Amide und Ureide, die als Schlafmittel in den Handel gekommen sind, wird nach klinischen Erfahrungen am Menschen als Vorstadium der eigentlichen hypnotischen Wirkung aufgefaßt; sie ist demgemäß auch meistens an niedrigere Dosen als die Schlafwirkung gebunden. Die Versuchsergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen grundsätzlich dasselbe. Beim Medinal (= Veronal-Natrium) liegt die sedative Wirkung (Abbildung 2) in der Dosenzone 0.01 - 10 γ /g, die hypnotische Wirkung (Abbildung 6) in der Dosenzone 20 - 80 γ /g, die narkotische (Tabelle 11) bei 80 - 120 γ /g und schließlich die tödliche nach Untersuchung anderer Autoren (76) bei 300 - 500 γ /g. Ähnlich wurde in der vorliegenden Arbeit für Sedormid eine Dosenzone von 0.1 - 10 γ /g für die sedative Wirkung (Abbildung 4), eine solche von 40 - 120 γ /g für die hypnotische (Abbildung 6), von 120 - 160 γ /g für die narkotische (Tabelle 10) und nach anderen Autoren von etwa 600 γ /g (6) für die tödliche Wirkung gefunden. Die beiden gewählten pharmakologischen Vergleichssubstanzen Medinal und Sedormid lassen also bei der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methodik die von den Erfahrungen am Menschen her bekannte Gesetzmäßigkeit wiedererkennen, daß sedative, hypnotische, narko-

tische und schließlich tödliche Wirkungen der als Schlafmittel eingeführten amidischen Stoffe Funktionen der Dosierung sind. Relativ sehr kleine Dosen rufen sedative, größere hypnotische, noch größere narkotische und die allergrößten Dosen schließlich den Tod hervor. Es ist bemerkenswert, daß dieses Resultat erhalten wurde, obwohl sedative, hypnotische und narkotische Wirkungen an verschiedenen Tierarten (Mäuse und Vögel) ermittelt wurden.

Daß die amidischen Körper der DAHMERSchen Synthesereihe sich tatsächlich ähnlich wie Medinal und Sedormid verhalten, geht daraus hervor, daß die bei ihnen beobachteten sedativen, hypnotischen, narkotischen und schließlich tödlichen Wirkungen ebenfalls Auswirkungen steigender Dosierung sind. Für Körper III und IV jedenfalls gilt, daß die sicher sedative Wirkung (Abbildung 4) an die Dosenzone 0.1 - 10 γ/g und die sicher hypnotische (Abbildung 7) an die Dosenzone 100 - 300 γ/g geknüpft ist. Für Körper III gilt weiter, daß die narkotische Dosis (Tabelle 13) bei 300 - 500 γ/g und schließlich die tödliche (Tabelle 23) bei 1000 γ/g liegt.

Es muß aber bemerkt werden, daß nicht alle amidischen Körper der DAHMERSchen Reihe sich zwanglos dem Grundwirkungstyp dieser Stoffgruppe einfügen. Für Körper V gilt, daß er zwar in derselben Dosenzone wie die übrigen Stoffe sedative Wirkungen (Abbildung 4) zeigt; es gelang aber nicht, mit diesem Stoff nennenswerte hypnotische (Abbildung 7) oder gar narkotische Wirkungen zu erzielen. Desgleichen war er in einer Dosierung von 1000 γ/g völlig ungiftig (Tabelle 23). Körper IV zeigte zwar außer der sedativen Wirkung (Abbildung 4) bei 0.1 - 10 γ/g in der Dosenzone von 100 - 300 γ/g hypnotische Wirkungen (Abbildung 7); narkotische oder gar tödliche Wirkungen (Tabelle 23) konnten aber ebenfalls nicht erzielt werden. Es ist wohl sicher, daß die mangelnde Wirksamkeit beider Stoffe im höheren Dosenbereich mit ihrer sehr schlechten Wasserlöslichkeit (Tabelle 24) und damit ihrer schweren Resorbierbarkeit im Zusammenhang steht. Der Grund dafür, daß Körper IV, der an sich noch etwas schlechter wasserlöslich ist als Körper V, mit seiner Wirkung doch noch etwas höher reichte als dieser, könnte darin liegen, daß es sich

bei Körper IV um ein Ureid der cis-Hexahydrocuminsäure handelt. Die Verbindungen der cis-Hexahydrocuminsäure haben sich nämlich mehrfach als wirksamer gezeigt als die der trans-Hexahydrocuminsäure. Körper II stellt scheinbar die markanteste Ausnahme aus der Reihe der amidischen DAHMERSchen Stoffe dar. Die Diskontinuität, die die Kurve der sedativen Wirkung (Abbildungen 4 und 5) zwischen 1 Y/g und 100 Y/g aufweist, ist so stark, daß die Kurve sogar ins Negative (erregende Wirkung) reicht. Ähnlich zeigte sich bei der hypnotischen Wirkung desselben Körpers (Abbildung 7), daß in der Dosenzone zwischen 80 Y/g und 140 Y/g die hypnotische Wirkung ebenfalls abfällt und teilweise in die narkotische Wirkung (Tabelle 13) übergeht. Man kann die Diskontinuitäten, die sich in beiden Kurven zeigen, nur schwer als zufällige, durch Streuung bedingte Effekte ansehen, denn ganz abgesehen davon, daß das Phänomen sich sowohl bei der sedativen als auch bei der hypnotischen Wirkung ausprägte, trat die Diskontinuität auch bei verschiedenen Applikationsarten (intraperitoneal und subkutan) deutlich in Erscheinung (Abbildung 5). Der Grund für dieses besondere Verhalten von Stoff II kann zunächst wohl nur darin gesehen werden, daß hier jeweils von einer bestimmten Dosis ab erregende Wirkungen die sedativen bzw. hypnotischen Wirkungen übertreffen. Da die Erscheinung nur bei Körper II in dieser ausgeprägten Form auftrat, und nur bei Körper II ein amidisches Apocamphancarbonsäurederivat vorlag, ist es naheliegend, die Apocamphancarbonsäure, sei es als Strukturelement des ganzen Moleküls, sei es als evtl. im Intermediärstoffwechsel abgespaltenen selbständigen Körper, dafür verantwortlich zu machen. Für die letztere Deutung spricht vielleicht der Umstand, daß die erregende und toxische Wirkung der Apocamphancarbonsäurederivate stets größer war als die der entsprechenden Hexahydrocuminsäureabkömmlinge.

Die sedative Wirkung der DAHMERSchen **A l k a m i n - e s t e r** ist - wie schon weiter oben betont - von der der amidischen Körper verschieden. Dieser Unterschied drückt sich, wie bereits besprochen, im Ablauf der Dosis-Wirkungs-Kurven von allen diesen Stoffen aus (Abbildung 3): Ihre sedative Wirkung nimmt zunächst mit steigender Dosis zu, um bei weiterer Dosen-

steigerung wieder mehr oder minder stark abzufallen. Die Zone des Anstiegs liegt bei den meisten Stoffen zwischen 0.01 γ/g und 1 - 10 γ/g , die Dosenzone des Abfalls zwischen 1 - 10 γ/g und 100 γ/g . Der Wiederabfall der Dosis-Wirkungs-Kurven muß wohl auch wieder als Überwiegen der in den alkaloidischen Stoffen einschließlich der beiden gewählten Vergleichssubstanzen (Morphin und Novocain) steckenden erregenden Wirkung über die funktionsmindernde Wirkung angesehen werden. Das Ansteigen und Wiederabfallen der Dosis-Wirkungs-Kurven war, wie erwähnt, auch bei der hypnotischen Wirkung (Abbildung 8) zu beobachten, falls man dem geringfügigen initialen Ansteigen der Kurven überhaupt Bedeutung beimißt. Hier fallen die Anstiege in die Dosenzone 10 - 80 γ/g , der Abfall der Kurven in die Dosenzone 80 - 160 γ/g , teilweise aber auch schon in eine viel frühere Zone, nämlich zwischen 20 γ/g und 80 γ/g . Daraus geht hervor, daß sedative und hypnotische Wirkung nicht streng aufeinanderfolgend voneinander abgegrenzt sind. Vielmehr reicht die hypnotische Wirkung, falls man überhaupt von einer solchen sprechen kann, stark in die Zone der sedativen Wirkung herein, ohne sich freilich vollkommen mit ihr zu decken. Dieselben niedrigen Dosen (0.01 - 1 γ/g), die bei Mäusen sedative Wirkungen entfalteten, entfalteten bei den Vögeln noch keinerlei hypnotische Wirkungen (s. Tabelle 27). Es fällt schwer, die schwachen "hypnotischen" Wirkungen dieser Stoffgruppe überhaupt als echte hypnotische Wirkungen anzusehen. Sie könnten ja einfach Folge der sedativen Wirkung sein, die dann verloren geht, wenn die sedative Wirkung in die erregende umschlägt. Diese Auffassung wird wesentlich gestützt durch folgende Überlegung: Wenn tatsächlich in den alkaloidischen Körpern doch eine echte hypnotische Wirkung enthalten wäre, die nur durch die erregende Wirkung höherer Dosen übertönt würde, so wäre eigentlich zu erwarten, daß in irgendeiner Dosenzone die hypnotische Wirkung den Übergang in die narkotische Wirkung zeigte. Etwas derartiges hätte z.B. in Form von typischen Ataxien, wie sie beim Übergang der hypnotischen in die narkotische Wirkung echter Schlafmittel zu beobachten sind, in Erscheinung treten können. Tatsächlich wurden bei Dosen von 60 -

180 γ /g Ataxien beobachtet (Tabellen 15 - 19). Diese Ataxien wichen aber im Gesamtbild ganz von den bei Hypnotika beobachteten Ataxien ab. Sie waren vielmehr von der Form, wie man sie in der Krampfzone des Novocains sehen kann (Tabelle 19).

Die sedative Wirkung der alkaloidischen Stoffe der DAHMERschen Reihe zusammen mit der von Morphin und Novocain scheint sich also grundsätzlich von der der amidischen Körper zu unterscheiden. Kurz ausgedrückt könnte man so formulieren: Die sedative Wirkung dieser Stoffe steigt zunächst mit steigender Dosis an, um dann wieder abzufallen. Sie kann durch Dosensteigerung nicht in eine echte hypnotische, geschweige denn gar in eine narkotische Wirkung übergeführt werden. Vielmehr treten bei entsprechenden Dosensteigerungen die Erregungsphänomene so in den Vordergrund, daß sie schließlich in Krampfbilder und dann in den Tod übergehen.

Die Frage, ob es neben den beiden so charakterisierbaren Wirkungen noch eine dritte Art von sedativer Wirkung gibt, wie sie beispielsweise Hopfen- und Baldrianpräparaten zugeschrieben wird, konnte leider in der vorliegenden Arbeit nicht geprüft und entschieden werden. Aus den bisherigen Erfahrungen wäre das Charakteristikum für die sedative Wirkung dieser Stoffe die Tatsache, daß durch Dosensteigerung weder hypnotische noch narkotische noch erregende oder Krampfwirkungen zu erzielen wären. Die Prüfung dieser Frage scheiterte bereits an einer geeigneten pharmakologischen Vergleichssubstanz. Als eine den Inhaltsstoffen von Radix Valerianae nahestehende Reinsubstanz wurde der Isovaleriansäurementhylester (Validol) in Periston emulgiert Mäusen subkutan injiziert. Bei einer Dosis von 1000 γ /g in 5 %iger Emulsion trat zwar eine gut meßbare sedative Wirkung auf, es zeigte sich aber bald, daß an der Injektionsstelle Knoten auftraten. Die nach einigen Tagen getöteten und seziierten Tiere wiesen starke knotige Infiltrationen mit zentraler Vereiterung auf.

Die Frage, ob die aufgefundenen Wirkungen einen Zusammenhang mit der chemischen Konstitution bzw. den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffe erkennen lassen, hat folgende Beantwortung erfahren: Wesentlich

für die Wirkung scheint der elektrische Ladungscharakter der geprüften Stoffe zu sein, der zwar nicht eigens geprüft wurde, der sich aber aus dem chemischen Grundcharakter der Stoffe ohne weiteres ergibt. Bei den amidischen Stoffen liegen elektrisch neutrale oder schwach saure Substanzen vor, bei den alkaloidischen dagegen elektropositiv geladene, also basische, zur Bildung von Neutralsalzen mit geeigneten Säuren befähigte Körper. Von großer Bedeutung ist weiterhin die Wasserlöslichkeit der Stoffe. Das trat verständlicherweise weniger bei den samt und sonders gut löslichen Alkaminester-Hydrochloriden als bei den amidischen Substanzen in Erscheinung. Hier geht - wie mehrfach betont - Wirksamkeit und insbesondere Giftigkeit weitgehend Hand in Hand mit der Löslichkeit (Tabelle 24). Schließlich waren noch folgende weitere Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung der geprüften Stoffe erkennbar: Die cis-Form der Hexahydrocuminsäure in den Verbindungen war wirksamer als die trans-Form. Die Apocamphancarbonsäurealkaminester übertrafen in der Richtung der Krampferzeugung und der Allgemeintoxizität die Hexahydrocuminsäurealkaminester. Der Ersatz der Pyrrolidinoäthyl- durch die Diäthylaminoäthyl- und schließlich durch die Piperidinoäthylgruppe setzte die Giftigkeit in dieser Reihenfolge sowohl in der Apocamphancarbonsäure- als auch in der Hexahydrocuminsäurereihe herab. Es ist bemerkenswert, daß die Oberflächenaktivität dieser Stoffe zu den pharmakologischen Wirkungsunterschieden in Beziehung gebracht werden kann. Die Hexahydrocuminsäurederivate besitzen eine größere Oberflächenaktivität als die Apocamphancarbonsäurederivate; ferner steigt die Oberflächenaktivität von der Pyrrolidino- über die Diäthylamino- zur Piperidinoverbindung an. Man kann also folgern, daß jeweils die geringere Wirksamkeit bzw. Giftigkeit mit einem Ansteigen der Oberflächenaktivität parallel läuft. Würde es sich bei den untersuchten Körpern um Stoffe von narkotischem Grundcharakter handeln, hätte man nach vielfachen Erfahrungen genau das Umgekehrte erwarten müssen. Der aufgefundene Parallelismus zwischen Oberflächenaktivität und Ungiftigkeit kann aber dennoch, wie bei Erörterung des Zusammenhanges zwischen Oberflächenaktivität und pharmakologischer Wirkung gezeigt wurde, verständlich gemacht

werden. Neben einer Erklärung dieser Wirkungsunterschiede auf der Basis der Oberflächenaktivität der ungespaltenen Stoffe kommen selbstverständlich noch andere Erklärungsmöglichkeiten in Frage. Beispielsweise wäre denkbar, daß die Stoffe im Intermediärstoffwechsel gespalten würden, und daß sich die Wirkungsunterschiede aus der Wirksamkeit der verschiedenen Spaltprodukte erklären würden. Die Enzyminhibition der Stoffe (Tabelle 26), soweit sie überhaupt in dieser Richtung geprüft sind, lieferte keinen Anhaltspunkt für die Erklärung der pharmakologischen Versuchsergebnisse.

Die Frage schließlich, ob der eine oder andere der DAHMERSchen Körper im Hinblick auf die sedative Wirkung praktisch nutzbar zu machen sei, ist wohl dahingehend zu beantworten, daß für die alkaloidischen Körper dies kaum der Fall ist, daß aber unter den amidischen Stoffen die bemerkenswerte sedative Wirkung von Substanz III, die eine große Breite besitzt und erst spät in die narkotische Wirkung übergeht, evtl. für einen solchen Zweck in Frage käme. Allerdings müßte dann die therapeutische Breite dieses Stoffes, die aus den geschilderten Gründen in der vorliegenden Arbeit nicht genau genug ermittelt werden konnte, aufs neue untersucht werden.

Tabelle 27

Hypnotische Wirkung an Reisfinken

Präp.	Dosis	Konz. der Lös.	Anz.d. verw. Tiere	Mittel der "Größten Ruhedauer"	Dschn. Abweichg. davon	Mittel der Zeit bis zum Eintr.d."G.R."	Dschn. Abweichg. davon	Bemerkungen
Kennz.	%							
VI	0,2γ	0,0001	7	1 h 50 min	± 46 min	4 h 03 min	± 83 min	
i.m.	2,0γ	0,001	8	1 h 33 min	± 48 min	3 h 43 min	± 113 min	
	20,0γ	0,01	7	1 h 52 min	± 30 min	5 h 20 min	± 112 min	
	200,0γ	0,1	8	1 h 22 min	± 25 min	5 h 03 min	± 132 min	
	2 mg	1,0	7	1 h 53 min	± 14 min	4 h 55 min	± 71 min	Ataxie: 1 Krämpfe: 4
IX	0,2γ	0,0001	8	1 h 17 min	± 24 min	2 h 54 min	± 73 min	
i.m.	2,0γ	0,001	7	1 h 41 min	± 27 min	4 h 02 min	± 88 min	
	20,0γ	0,01	8	1 h 33 min	± 33 min	5 h 35 min	± 107 min	
	200,0γ	0,1	8	1 h 32 min	± 21 min	3 h 51 min	± 110 min	
	2 mg	1,0	6(8)	2 h 44 min	± 71 min	5 h 16 min	± 166 min	mot. Unruhe: 2

V. Zusammenfassung

1.) Die von ROHMANN und DAHMER (29) erstmals synthetisierten, cyclisch substituierten Essig-säurederivate wurden auf ihre sedative, hypnotische und toxische Wirkung geprüft. Bei diesen Körpern handelt es sich um Amid, Ureide und Alkaminester einerseits der Apocamphancarbonsäure, andererseits der cis- und trans-Hexahydrocuminsäure; als Alkaminanteil wurde das Diäthylaminoäthyl-, das Piperidinoäthyl- und das Pyrrolidinoäthylradikal verwandt.

2.) Die sedative Wirkung wurde an der Herabsetzung der Lauftätigkeit männlicher weißer Mäuse nach subkutaner bzw. intraperitonealer Injektion der zu untersuchenden Stoffe gemessen. Die Registrierung der Lauftätigkeit geschah mit einer, an die Methode von FORST (35) sich anschließenden, neuartigen elektronischen Apparatur, die kürzlich von FÜHRER und FELDHOFFEN (39) veröffentlicht wurde. Als pharmakologische Vergleichssubstanzen der amidischen Körper wurden Natrium diäthylbarbituricum (Medinal) und Allylisopropylacetylharnstoff (Sedormid), als Vergleichssubstanzen der Alkaminester Morphin und Novocain benutzt.

Die hypnotische Wirkung wurde mit der von HONDELINK (59) ausgearbeiteten Versuchsanordnung an Reisfinken nach intramuskulärer Injektion geprüft. Als pharmakologische Vergleichssubstanzen der amidischen Körper wurden hier Acidum und Natrium diäthylbarbituricum (Veronal und Medinal); Allylisopropylacetylharnstoff (Sedormid), Neodorm (Äthylisopropyl- α -bromacetamid) und Novonal (Diäthylallylacetamid), als Vergleichssubstanz der Alkaminester Novocain gewählt.

Die Giftigkeit der Stoffe wurde durch Bestimmung der DL_{50} an weißen Mäusen nach subkutaner bzw. intraperitonealer Injektion mit der hinreichend bekannten Technik ermittelt.

3.) Die amidischen Körper besaßen im Dosenbereich von 0.1 - 10 γ /g sedative Wirkungen, die sich an die der benutzten Vergleichssubstanzen anlehnen. In der Dosenzone von 100 -

300 γ /g wurden hypnotische Wirkungen und schließlich in der Dosenzone von 300 - 500 γ /g narkotische Wirkungen, zumindest bei einzelnen Stoffen, beobachtet. Die tödliche Dosis liegt bei den stärker wirkenden bei 1000 γ /g. Die amidischen Stoffe der Synthesereihe von ROHMANN und DAHMER besitzen also eine dosenabhängige Aufeinanderfolge von sedativer, hypnotischer, narkotischer und schließlich tödlicher Wirkung. Sie teilen diese Eigenschaft mit den benutzten Vergleichssubstanzen Medinal und Sedormid.

4.) Bei den Alkaminestern der Synthesereihe von ROHMANN und DAHMER wurde ebenfalls eine sedative Wirkung gefunden, die sich aber von der der amidischen Stoffe unterschied. Die sedative Wirkung der Alkaminester nimmt zunächst mit steigender Dosis zwischen 0.01 γ /g und 1 γ /g bzw. 10 γ /g zu, fällt dann aber bei weiterer Dosensteigerung zwischen 1 γ /g bzw. 10 γ /g und 100 γ /g ab. Dieses offensichtlich typische Verhalten der untersuchten Alkaminester steht in Übereinstimmung mit dem von Morphin und Novocain, die dabei als Vergleichssubstanzen benutzt wurden. Typische hypnotische Wirkungen von der Art, daß mit steigender Dosis eine gesetzmäßige Steigerung der Wirkung zu beobachten gewesen wäre, fehlten der Gruppe der Alkaminester. Soweit eine eben angedeutete hypnotische Wirkung überhaupt in Erscheinung trat, fiel sie in die Dosenzone von 10 - 80 γ /g, setzte sich also nicht etwa auf die sedative Dosenzone auf, sondern überschritt sich mit ihr teilweise. Bei weiteren Dosensteigerungen traten erregende Wirkungen und schließlich Krämpfe, die zum Exitus führen konnten, aber nie Narkose, auf. Bei dieser Stoffgruppe war es auch möglich, eine exakte tödliche Dosis, die an Mäusen bestimmt wurde, zu ermitteln. Die DL_{50} der geprüften Alkaminester liegt, wenn man vom Apocamphancarbonsäurepyrrolidinoäthylester absieht, zwischen 0.604 mg/g und 1.166 mg/g, umgreift also die tödliche Dosis des Novocains (0.717 mg/g nach SCHLARB (12)). Die meisten Stoffe sind etwas ungiftiger als Novocain; der Apocamphancarbonsäurepyrrolidinoäthylester dagegen ist zweibis dreimal giftiger als Novocain.

5.) Von physikalisch-chemischen Eigenschaften, die zur pharmakologischen Wirkung

in Beziehung stehen, wurde die W a s s e r l ö s l i c h - k e i t der schwerlöslichen amidischen Stoffe geprüft, und die von DAHMER ermittelte O b e r f l ä c h e n a k t i v i t ä t sämtlicher Stoffe sowie die E n z y m h e m m u n g (Succinodehydrase) zum Vergleich herangezogen.

Bei den relativ sehr schlecht wasserlöslichen vier a m i - d i s c h e n Stoffen stieg vor allem die an der Giftigkeit gemessene Wirkung mit zunehmender W a s s e r l ö s l i c h - k e i t an. Dieses Ansteigen der Wirkung muß auf die bessere Resorbierbarkeit zurückgeführt werden und darf nicht als Ausdruck der Wirkungsstärke der einzelnen Stoffe gelten.

Bei den A l k a m i n e s t e r n zeigte sich ein Einfluß der O b e r f l ä c h e n a k t i v i t ä t auf die Wirksamkeit von der Art, daß die Steigerung der Oberflächenaktivität jeweils mit einer Herabsetzung der Giftigkeit gekoppelt war: Die Hexahydrocuminsäureester, die eine stärkere Oberflächenaktivität aufwiesen, waren weniger giftig als die Apocamphancarbonsäureester. Bei der Substitution des Alkaminanteils durch Pyrrolidinoäthyl, Diäthylaminoäthyl und Piperidinoäthyl stieg die Oberflächenaktivität in dieser Reihenfolge an. In derselben Reihenfolge nahm die Giftigkeit ab. Die Beziehung der Oberflächenaktivität zur Wirksamkeit der geprüften Substanzen verhält sich genau umgekehrt wie in der Regel bei narkotisch wirkenden Stoffen. Man kann versuchen, das beobachtete Phänomen folgendermaßen zu erklären: da in den Alkaminestern sowohl narkotische als auch erregende Wirkungen verankert sind, könnte durch Steigerung der narkotischen Wirkungskomponente die erregende und damit schließlich die für den Exitus maßgebliche Krampfwirkung abgeschwächt sein.

Aus den beobachteten F e r m e n t h e m m u n g e n konnte kein Anhaltspunkt für die Erklärung der pharmakologischen Versuchsergebnisse gewonnen werden.

6.) Der Wirkungsunterschied zwischen den amidischen und den alkaloidischen Körpern der Synthesereihe von ROHMANN und DAHMER einschließlich der benutzten Vergleichssubstanzen steht wahr-

scheinlich in Zusammenhang mit dem v e r s c h i e d e n e n
e l e k t r i s c h e n L a d u n g s c h a r a k t e r .
Bei den amidischen Stoffen handelt es sich bekanntlich um neu-
trale oder schwach saure, also um unelektrische Stoffe oder um
Stoffe von schwachem Anionencharakter, bei den alkaloidischen
Körpern dagegen um stark basische, also elektropositiv geladene
Ionen.

- - - - -

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) E. FISCHER
J. v. MERING Therap. d. Gegenw. 1903, 97
- (2) G. FUCHS Z. angew. Chem. 17, 1505 (1904)
- (3) G. FUCHS
E. SCHULTZE Münchener med. Wschr. 51, 1102
(1904)
- (4) A. v.d. EECKHOUT Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 57, 338 (1907)
- (5) E. IMPENS Med. Klin. 6, 1861 (1910)
- (6) V. DEMOLE Dtsch. med. Wschr. 54, 1166,
(1928)
- (7) HOFFMANN-LA ROCHE
& CO. A.G. E.P. 264 804, Schw. P. 119 327,
Schw. P. 119 642
cit.: G. 1927, II, 864
- (8) M. BOCKMÜHL
O. SCHAUMANN Dtsch. med. Wschr. 54, 270 (1928)
- (9) FARBERWERKE, vorm.
MEISTER LUCIUS A.P. 1 482 343, E.P. 210 809,
Schw. P. 100 319
u. BRÜNING cit.: G. 1924, II, 1631
(M. BOCKMÜHL u.
A. SCHWARZ)
- (10) W. BIEHLER
G. HILDEBRANDT Dtsch. med. Wschr. 55, 56 (1929)
E. LEUBE
H. FREUND
P. KACZANDER
- (11) M.I. GOLD
H.H. STONE Anesthesiology 18, 357 (1957)
- (12) W. LAUBENDER
A. SCHLARB A. SCHLARB, Dissertation
Frankfurt/M. 1960
- (13) J.W. NELSON
ST.C. LYSTER J. Amer. pharmac. Assoc. 30, 180
G.F. CARTLAND (1941)
- (14) K. JUNKMANN Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 186, 552 (1937)

- (15) A. LUMIERE
F. PERRIN C.R. hebdom. Seances Acad. Sci. 183,
617 (1926)
- (16) F. BOEDECKER A.P. 1 633 392
cit.: C. 1927, II, 1079
- (17) K. ZIEGLER F.P. 739 661, Schw.P. 158 981
cit.: C. 1933, II, 249
- (18) I.G. FARBEN-
INDUSTRIE A.G. E.P. 432 323
cit.: C. 1936, I, 111
- (19) L.G. MERKULOV Arch. biol. Nauk (UdSSR) 42, Nr.3,
77 (1936)
cit.: Ber. ges. Physiol. exp.
Pharmakol. 102, 504 (1937)
- (20) E.H. VOLWILER
D.L. TABERN J. Amer. chem. Soc. 58, 1352
(1936)
- (21) A.D. BASS J. Pharmacol. exp. Therapeut. 64,
50 (1938)
- (22) F.F. BLICKE
A.P. CENTOLELLA J. Amer. chem. Soc. 60, 2923 u.
2924 (1938)
- (23) F.F. BLICKE
M.F. ZIENTY J. Amer. chem. Soc. 63, 2779 (1941)
- (24) H. LEGERLOTZ DRP (Zweigst. Oesterreich) 160 725
Kl. 12e
cit.: C. 1942, II, 2174
- (25) D.D. MICUCCI
S. AVAKIAN
E. DIETRICH
J.M. BEILER
G.J. MARTIN Exper. Med. Surg. 11, 185 (1953)
- (26) G.J. MARTIN
R. BRENDL
J.M. BEILER Arch. int. Pharmacodyn. Therap.
103, 353 (1955)
- (27) M.V.A. CHAPMAN
P.A. MCCREA
P.G. MARSHALL
M.M. SHEAHAN J. Pharmacy Pharmacol. 9, 20 (1957)
- (28) M. BOCKMÜHL
G. EHRHART DRP 620 903, Kl. 120
cit.: Födl. 22, 573
- (29) C. ROHMANN
K. DAHMER K. DAHMER, Dissertation
Frankfurt/M. 1958
- (30) E. FREY Münchener med. Wschr. 81, 743 (1934)

- (31) E. ROTHLIN "Die zentralnervösen Wirkungen von Heilmitteln." S. 17
Stuttgart: Georg Thieme (1954)
- (32) K.K. CHEN "Symposium on Sedative and Hypnotic Drugs." S. 47
Baltimore: Williams and Wilkins (1954)
- (33) E. JACOBSEN J. Pharmacy Pharmacol. 10, 273
(1958)
- (34) R.K.S. LIM Ann. New York Acad. Sci. 64, 667
M.H. PINDELL (1956)
H.G. GLASS
K. RINK
- (35) A.W. FORST Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 192, 257 (1939)
- (36) T.M. KUTSCHERENKO Pharmakol. u. Toxikol. (UdSSR)
G.I. ZOBKALLO 16, H.5, 36 (1953)
cit.: Ber. ges. Physiol. exp.
Pharmacol. 171, 64 (1954/55)
C. 1954, 9571
- (37) K. TANAKA Jap. J. Pharmacol. 5, 42 (1955)
M. YASUKATA cit.: Ber. ges. Physiol. exp.
Z. OTSUBO Pharmacol. 186, 173 (1956/57)
C. 1958, 1080
- (38) H. RILEY J. Pharmacy Pharmacol. 10, 657
A. SPINKS (1958)
- (39) C. FÜHRER Arzneimittel-Forsch. 11, 1027
E. FELDHOFFEN (1961)
- (40) P.H. GLOW Austral. J. exp. Biol. med. Sci.
J.W. CHAMBERS 38, 355 (1960)
- (41) A.W. FORST Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 195, 1 (1940)
- (42) A.M. HJORT J. Pharmacol. exp. Therapeut. 65,
E.J. de BEER 79 (1939)
D.W. FASSET
- (43) H. RÖSCH Dissertation: Hamburg 1940
- (44) H.A. OELKERS Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
H. FIEDLER Pathol. Pharmacol. 197, 636 (1941)
- (45) K. HILZ Berliner Münchener tierärztl.
H. v. OBERNBERG Wschr. 1950, 216

- (46) H. HAAS
E. HOHAGEN
G. KOLLMANSPERGER Arzneimittel-Forsch. 3, 238 (1953)
- (47) F. HEIM
E. FRODL Arzneimittel-Forsch. 4, 514 (1954)
- (48) F. HEIM
B. HAAS Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 226, 395 (1955)
- (49) G. MALORNY Arzneimittel-Forsch. 5, 252 (1955)
- (50) L.B. COBBIN
P.T. LAWSON
R. McFADYEN Austral. J. exp. Biol. med. Sci.
33, 535 (1955)
- (51) G. FLASKAMP Dissertation: Innsbruck 1956
cit.: O. SCHAUMANN, Handb. exp.
Pharmacol., Erg.werk 12. Bd.
S. 84
Springer: Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1957
- (52) F. LEUSCHNER
F. HEIM
I. STEINWAND Arzneimittel-Forsch. 8, 651 (1958)
- (53) R. CAVIEZEL
A. BAILLOD Pharmac. Acta Helvetiae 33, 469
(1958)
- (54) W. SCHAUMANN Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 237, 229 (1959)
- (55) W. STRAUB
E. TRIENDL Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 195, 481 (1940)
- (56) H. FRIEBEL
I. KLATT Arzneimittel-Forsch. 9, 245 (1959)
- (57) P.B. DEWS Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 8,
46 (1953)
- (58) J. BORSY
E. CSANY
I. LAZAR Arch. int. Pharmacodynam. Therap.
124, 180 (1960)
- (59) H. HONDELINK Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Pathol. Pharmacol. 163, 662 (1932)
- (60) H. WEESE Schmerz, Narkose, Anästhesie 9, 1
(1936)
- (61) M. de CRINIS Wiener klin. Wschr. 55, 141 (1942)

- (62) J.S. SZYMANSKY Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 158, 343 (1914)
- (63) ROJANSKY u. cit.: V. EFIMOV, A. DEMIDOV: Bull. SCHÜLER Biol. Med. exp. URSS 7, 392 (1939)
- (64) H. v. HEUSS Med. Welt 10, 968 (1936)
- (65) L. THER "Pharmakologische Methoden" S. 66 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H.: Stuttgart 1949
- (66) O. GIRNDT Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 164, 118 (1932)
- (67) H. DOST Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 175, 727 (1934)
- (68) F. HAUSCHILD "Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie" S. 32 Georg Thieme: Leipzig 1958
- (69) W. WEIS Subsidia med. (Wien) 10, 227 (1958)
- (70) K. MASAGO Folia pharmacol. japon. 10, 7 (1930)
cit.: Ber. ges. Physiol. exp. Pharmacol. 56, 604 (1930)
- (71) A. SCHWARTZ C.R. Seances Soc. Biol. Filiales
A. KLOTZ 99, 1583 (1928)
- (72) G. KÄRBER Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 162, 480 (1931)
- (73) B. BEHRENS Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
G. KÄRBER Pathol. Pharmacol. 177, 379 (1935)
- (74) K. FROMHERZ Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 158, 368 (1930)
- (75) O. GESSNER Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
J. KLENKE Pathol. Pharmacol. 168, 447 (1932)
F.R. WURBS
- (76) M. KOCHMANN Handb. exp. Pharmacol. - Herausgeg.
v. A. HEFFTER - 1. Bd. S. 447
Springer: Berlin 1923
- (77) J.C. JESPERSEN Arch. Pharmacol. Ber. dtsh. pharmaz.
K.Th. LARSEN Ges. 275, 28 (1937)

- (78) E. FISCHER
A. DILTHEY Liebigs Ann. Chem. 335, 334 (1904)
- (79) M. TIFFENEAU C.R. hebd. Seances Soc. Biol. Filiales 84, 540 (1921)
- (80) N. N. Pharmaz. Ztg. 73, 981 (1928)
- (81) W.S. SPECTOR Handbook of Toxicology, Vol. I, S. 36 W.B. Saunders Company: Philadelphia and London 1956
- (82) Ch. RICHET C.R. hebd. Seances Soc. Biol. Filiales 45, 775 (1893)
- (83) H.H. MEYER Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 42, 109 (1899)
- (84) E. OVERTON Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich 44, 88 (1899)
- (85) E. OVERTON Jb. wissenschaft. Botanik 34, 669 (1900)
- (86) H.H. MEYER Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 46, 338 (1901)
- (87) E. OVERTON Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 92, 115 (1902)
- (88) J. TRAUBE Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 105, 541 (1904)
- (89) J. TRAUBE Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 140, 109 (1911)
- (90) J. TRAUBE Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 153, 276 (1913)
- (91) J. TRAUBE Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 160, 501 (1915)
- (92) J. TRAUBE Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 218, 749 (1928)
- (93) J. TRAUBE Biochem. Z. 279, 166 (1935)
- (94) W. KOPACZEWSKI C.R. hebd. Seances Acad. Sci. 174, 321 (1922)
- (95) H.H. KING
J. LOWE HALL
A.C. ANDREWS
H.L. COLE J. Pharmacol. exp. Therapeut. 40, 275 (1930)

- (96) J.S. BUCK
A.M. HJORT
E.J. de BEER
C.W. FERRY
W.S. IDE
J. Pharmacol. exp. Therapeut. 60,
369 (1937)
- (97) R.J. KUFFNER
M.T. BUSH
L.J. BIRCHER
J. Amer. chem. Soc. 79, 1587
(1957)
- (98) R. ADAMS
E.K. RIDEAL
W.B. BURNETT
R.L. JENKINS
E.E. DREGER
J. Amer. chem. Soc. 48, 1758
(1926)
- (99) W. LAUBENDER
L. HUNN
L. HUNN, Dissertation
Frankfurt/M. 1960
- - - - -

Lebenslauf

Am 6. Juli 1934 wurde ich, Eduard Wilhelm Feldhofen, in Heidelberg als Sohn des Apothekers Dr. Eduard Feldhofen und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Werkmeister, geboren. In meinem Elternhause in Lampertheim/Hessen wuchs ich auf und besuchte am selben Ort von Ostern 1940 bis Oktober 1944 die Grundschule. Bis Kriegsende war ich dann Schüler des Gymnasiums in Worms/Rhein. Im Herbst 1945 trat ich in die Albertus Magnus-Schule (Realgymnasium) in Viernheim/Hessen ein und legte dort im März 1953 die Reifeprüfung ab. Meine Ausbildung als Apothekenpraktikant, die mit der pharmazeutischen Vorprüfung beim Regierungspräsidenten in Darmstadt abgeschlossen wurde, erfuhr ich in der Zeit vom 1.4.1953 - 31.3.1955 in der Apotheke am Bahnhof in Alsfeld/Oberhessen. Im Sommersemester 1955 nahm ich an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn das Pharmaziestudium auf, das ich vom Wintersemester 1955/56 an in Frankfurt/Main an der Johann Wolfgang Goethe-Universität fortsetzte und im März 1958 mit der pharmazeutischen Prüfung zunächst beendete. Nachdem ich ein halbes Jahr als Kandidat der Pharmazie in einer öffentlichen Apotheke gearbeitet hatte, führte ich im November 1958 meine naturwissenschaftlichen Studien an der Johann Wolfgang Goethe-Universität fort und begann auf Anregung von Herrn Prof. Dr. phil. C. ROHMANN unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. W. LAUBENDER an der Abteilung für Experimentelle Medizin mit den Untersuchungen, die zur Abfassung der vorliegenden Arbeit führten. Zum 1. April 1959 erhielt ich meine Bestallung als Apotheker. Vom 1. Oktober 1959 bis 31. März 1962 war ich am Pharmazeutischen Institut und vom 1. April 1962 bis 30. Juni 1962 an der Abteilung für Experimentelle Medizin der Universität als wissenschaftliche Hilfskraft beschäftigt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Prof. Dr. med. W. LAUBENDER und Herrn Prof. Dr. phil. C. ROHMANN, für die Überlassung des Themas, für ihre vielfache Anregung und freundliche Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit und für die ständige Förderung in wissenschaftlicher und persönlicher Hinsicht meinen aufrichtigen Dank zu sagen.

Auch dem Assistenten an der Abteilung für Experimentelle Medizin, Herrn Dr. A. SCHLARB, sei für häufigen guten Rat und der Tierpflegerin, Frau E. ZINECKER, für die sorgfältige Pflege der Versuchstiere vielmals gedankt.

